Institut für Strahlenbiologie und medizinische Isotopenanwendung
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. E. H. Graul

Untersuchungen über die relative biologische Wirksamkeit von 14-MeV-Neutronen im Vergleich zur 200-kV-Röntgen- bzw. ^{60}Co-γ-Strahlung bei der Ratte

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Gothard Ritgen

aus Mönchengladbach

Marburg 1968

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Institut für Strahlenbiologie und medizinische Isotopenanwendung
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. E. H. Graul

Untersuchungen über die relative biologische Wirksamkeit von 14-MeV-Neutronen im Vergleich zur 200-kV-Röntgen- bzw. ^{60}Co-γ-Strahlung bei der Ratte

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Gothard Ritgen

aus Mönchengladbach

Marburg 1968

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am: 28. 5. 1968

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof. Dr. med. Rudolf Siegert
Referent: Prof. Dr. med., Dr. rer. nat. E.H. Graul
Correferent: Prof. Dr. med. W. Straub

Inhaltsverzeichnis

		Seite
A.	Einleitung und Literaturbesprechung	1
B.	Material und Methoden	10
1.	Haltung und Bestrahlung der Versuchstiere . .	10
2.	Die verwendeten Parameter zur Ermittlung des Strahlenschadens	10
	a) Die Letalität im Versuchszeitraum von 30 Tagen	11
	b) Der tägliche Gewichtsverlust	11
	c) Die Anzahl der Erythrozyten (Hämatokrit) und Leukozyten	12
	d) Die Serumeiweiße (Albumine und Globuline).	15
3.	Die Dosisbestimmung für die 14-MeV-Neutronen-, 200-kV-Röntgen- und die ^{60}Co-γ-Bestrahlung ..	15
	a) Die Dosisbestimmung für die 14-MeV-Neutronenbestrahlung	16
	b) Die Dosisbestimmung bei der 200-kV-Röntgenbestrahlung	20
	c) Die Dosisbestimmung bei der ^{60}Co-γ-Bestrahlung	20
C.	RBW-Studien mit 14-MeV-Neutronen, 200-kV-Röntgen- und ^{60}Co-γ-Strahlen an Ratten	22
1.	Ganzkörperbestrahlung mit 14-MeV-Neutronen .	22
2.	Ganzkörperbestrahlung mit 200-kV-Röntgenstrahlen	24
3.	Ganzkörperbestrahlung mit ^{60}Co-γ-Strahlen . .	25
4.	a) Untersuchung über den prozentualen Körpergewichtsverlust nach einer 14-MeV-Neutronenbestrahlung	29
	b) Körpergewichtsverlust bei Ratten nach einer 200-kV-Röntgenbestrahlung	31
	c) Körpergewichtsverlust nach einer ^{60}Co-γ-Bestrahlung	33
5.	a) Strahlenbedingte Veränderungen von Erythrozyten und Hämatokritwerten	37
	b) Strahlenbedingte Veränderungen von Leukozyten	39
6.	Das Serumeiweißbild nach 14-MeV-Neutronen- und ^{60}Co-γ-Bestrahlung	41
7.	Zusammenfassung der RBW-Werte für die Ratte .	45

Seite

D. Besprechung der Ergebnisse 47

E. Zusammenfassung 54

F. Literaturverzeichnis . . . . . I - X

A. Einleitung und Literaturbesprechung

Bis zur Erschließung der Atomkernenergie erstreckte sich der Hauptanteil der strahlenbiologischen Forschung in erster Linie auf die Wirkung von Röntgen- und γ-Strahlen. Daneben konnte die α-Strahlung des Radiums und des Thoriums ein gewisses strahlenbiologisches Interesse beanspruchen.

Erst nach den Atombombenexplosionen und nach Bau und Betrieb von Kernreaktoren und Neutronengeneratoren interessierten neben diesen drei bekannten Strahlenarten auch die Neutronen. Sie treten z.B. bei der Spaltung von Uran bzw. Plutonium auf.

Bei den Neutronen handelt es sich um indirekt ionisierende Teilchen, d.h., erst die durch die Neutronen erzeugten Sekundärteilchen, wie z.B. Rückstoßprotonen, vermögen ihre von den Neutronen übernommene Energie in Form von Ionisationen und Anregungen auf das Gewebe zu übertragen.

Obwohl die radiobiologische Grundlagenforschung noch eine Reihe von ungelösten Problemen kannte, traten jetzt neue Strahlungsarten und Energien in das Blickfeld. Es zeigte sich aber bald, daß diese Strahlenkomponenten, insbesondere die Teilchenstrahlung, nicht nur vom Standpunkt der Strahlenwirkung interessant war, sondern geradezu zu einem Schlüsselproblem der radiobiologischen Forschung wurde. Mit Hilfe dieser Strahlungen erreichte man Ergebnisse, die durch bisherige Bestrahlungsmethoden nicht zu erhalten waren. Aus dieser Tatsache ergab sich eine Reihe von interessanten und praktischen Gesichtspunkten der angewandten Radiobiologie, wobei sich insbesondere die Themen Strahlenschutz und Strahlentherapie anbieten.

So ist das Studium der Auswirkungen einer akuten Ganzkörperbestrahlung des Säugetierorganismus mit ionisierenden Teilchen zu einem bedeutungsvollen Anliegen der

Humanmedizin geworden. Der Antrieb zu vermehrten Anstrengungen auf diesem Forschungsgebiet kam zweifellos auch von der Erkenntnis der Gefahren, die der Menschheit aus dem zunehmenden Gebrauch einer energiereichen Strahlung erwachsen könnten.

Über die biologischen Wirkungen dieser Strahlen liegen umfangreiche, z.T. aber widersprüchliche Erfahrungen vor. Es ergibt sich jedoch aus der Vielzahl der biologischen Untersuchungen aus jüngster Zeit ein verhältnismäßig klares Bild der Strahlenpathologie von Zellen und Geweben.

Die durch die Strahlenwirkung induzierten Veränderungen lassen sich nicht absolut "messen". Deshalb ist man gezwungen, die Wirksamkeit verschiedener Strahlenarten, z.B. von Neutronen, relativ zu einer anderen Strahlenart festzulegen. Als Bezugssystem hat man hierbei die recht gut bekannten biologischen Wirkungen einer konventionellen (200 kV) Röntgen- oder einer ^{60}Co-γ-Bestrahlung gewählt (38).

Wenn man z.B. bei Versuchstieren (Ratten oder Mäusen) einen gleichartigen strahlenbiologischen Effekt erzielen will, so sind bei verschiedenen Strahlenarten unterschiedliche Dosen erforderlich. Der Dosisvergleich beider Strahlenarten führt zum Begriff der relativen biologischen Wirksamkeit (RBW). Je größer die biologische Wirksamkeit einer Strahlenart A ist, umso kleiner ist die Strahlendosis, die zur Erzielung einer bestimmten Wirkung erforderlich ist. Die relative biologische Wirksamkeit (RBW) wird also auf Röntgen- oder ^{60}Co-γ-Strahlen bezogen.

Somit ist die RBW definiert als das Verhältnis:

$$\text{RBW} = \frac{^{60}\text{Co-}\gamma\text{-Dosis zur Erzielung der Wirkung W}}{\text{Dosis d. unbek.Strahlung z.Erz.d.Wirkung W}}$$

Eine Auswertung der früheren Literaturangaben zeigt, daß im allgemeinen die RBW für die dichtionisierenden Strahlen größer als eins ist (41), d.h., diese Strahlen (Neutronen) verursachen eine größere biologische Wirkung als Strahlen mit geringerer Ionisierungsdichte (^{60}Co-γ-Strahlen), bezogen auf die gleiche Energieabsorption.

Der gegenseitige Vergleich von Strahlen mit unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften stellt die strahlenbiologische Forschung vor weitere Probleme. Vor allem bei hochorganisierten Organismen, wie z.B. den Säugetieren, ist somit die Dosisbestimmung von entscheidender Wichtigkeit.

Literaturübersicht

Die ersten vergleichenden Versuche von Röntgen- oder Gammastrahlen mit Neutronen sind schon bald nach der Entdeckung der Neutronen durch CHADWICK (1932) von LAWRENCE und von AEBERSOLD (67-69, 90) durchgeführt worden. Sie untersuchten die drei Strahlenarten in ihrer Wirkung auf Mäuse, Ratten und Tumorgewebe und wiesen auf die hohe biologische Wirksamkeit der Neutronen hin. Während der folgenden Jahre wurden dann zahlreiche Arbeiten mit z. T. sehr unterschiedlichen Ergebnissen veröffentlicht. Die Tatsache, daß die Ergebnisse so unterschiedlich sind, kann man nur zu einem kleinen Teil auf die verschiedenen biologischen Versuchsbedingungen, zum weitaus größten Teil auf die Unzulänglichkeiten in der physikalischen Dosisabschätzung zurückführen. Da die Dosimetrie der Neutronen erst seit den Jahren 1955/56 hinreichend genau durchgeführt werden konnte, lassen sich aus der Vielzahl der Arbeiten nur wenige heute noch verwenden.

Die Wirksamkeit einzelner Strahlen kann an verschiedenen biologischen Parametern getestet werden. Während die ersten Arbeiten reine Letalitätsstudien waren, gibt man heute z.B. an, wieviel Prozent der bestrahlten Tiere in einem festgesetzten Zeitintervall absterben. Am gebräuchlichsten ist die $LD_{50/30d}$, das ist die Dosis, bei der 50 % der bestrahlten Tiere innerhalb von 30 Tagen sterben. So haben UPTON et al. (95) nach einer genauen Dosisbestimmung von schnellen Neutronen (58) die $LD_{50/30d}$ bestimmt. Als Bezugsstrahlenart wählten sie ^{60}Co-γ-Strahlen und verglichen damit 250 kV-Röntgenstrahlen und schnelle Cyklotron-Neutronen. Die $LD_{50/30d}$ betrug für γ-Strahlen 730 rep, für Röntgenstrahlen 528 rep und für schnelle Neutronen 362 rep. Das ergibt einen RBW-Wert von 1,4 für Röntgenstrahlen und einen RBW-Wert von 2,0 für schnelle Neutronen. Diese

RBW-Werte stimmen etwa mit den von CARTER et al. (14) bei Mäusen gefundenen Werten überein. Sie verglichen Röntgenstrahlen (250 kV) ebenfalls mit schnellen Cyklotron-Neutronen und erhielten einen RBW-Wert von 1,6. Auch von DELIHAS und CURTIS (21) wird ein RBW-Wert von 1,7 für die $LD_{50/30d}$ von Mäusen, bezogen auf eine 250 kV-Röntgenstrahlung, angegeben. Nach CURTIS und GEBHARD (19) ändert sich der RBW-Wert für Neutronen nicht, wenn man die Dosis über vier oder acht Wochen verteilt und als Parameter die Lebensverkürzung von Mäusen wählt. Diese Untersuchung steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von VOGEL et al. (97), die eine Erhöhung des RBW-Faktors von 4,4 auf 6 berechneten, wenn die Bestrahlungsdosis nicht in 90 Minuten, sondern in 24 Stunden verabreicht wurde. Die $LD_{50/30d}$ stieg für ^{60}Co-γ-Strahlen von 920 R auf 1225 R an, während sich die $LD_{50/30d}$ für Neutronen kaum änderte. Von mehreren Autoren wird beobachtet, daß mit steigender Neutronenenergie die RBW abnimmt. So ändert sich in den Untersuchungen von BATEMAN et al. (5) die RBW von Neutronen von 5,1 auf 3,5 für das Milzgewicht und von 4,4 auf 3,3 für das Thymusgewicht, wenn die Neutronenenergie von 0,43 MeV auf 1,8 MeV steigt. Auch in den Untersuchungen von RILEY et al. (83) nimmt der RBW-Wert von Neutronen - hier getestet an der Sterblichkeit in 30 Tagen - von 2,7 bis 1,2 bei steigenden Neutronenenergien ab.

Aus zahlreichen Arbeiten früherer Autoren (4, 45, 46, 49) ist bekannt, daß das blutbildende Gewebe und einzelne Anteile des kreisenden Blutes zu den strahlenempfindlichsten Teilen des tierischen und menschlichen Körpers gehören. Schädigungen durch Röntgen- oder ^{60}Co-γ-Strahlen sind in der Literatur ausführlich beschrieben, wobei der größte Teil der experimentellen Studien an Versuchstieren durchgeführt wurde. Untersuchungen an Menschen liegen aus naheliegenden Gründen weniger zahlreich vor. In jüngster Zeit steigt jedoch auch hier die

Tab. 1: Die in der Literatur angegebenen RBW-Werte für die $LD_{50/30d}$ von Mäusen

Strahlenart	Neutronen Dosimetrie	RBW Neutr. i.Vergl. zu Rö. Strahl.	RBW Neutr. i.Vergl. zu ^{60}Co-γ-Strahl.	Autoren
γ-Strahlen schn.Neutr.	100 R Victoreen-Kammer	-	4,6	HENSHAW et al. (51) (1947)
Rö.Strahl. schn.Neutr.	25 R Victoreen-Kammer	4,0	-	EVANS (28) (1948)
Rö.Strahl. schn.Neutr.	100 u.250R Victoreen-Kammer	5,0	-	HAGEN u.ZIRKLE (43) (1950)
γ-Strahlen schn.Neutr.	25 R Victoreen-Kammer, geeicht	-	4,4	CLARK et al. (16) (1954)
γ-Strahlen schn.Neutr.	mit einer gewebe-äquiv.Kam.	-	4,4	VOGEL et al. (98) (1957)
Rö.Strahl. schn.Neutr.	Hurst Proportional-zähler	1,4	-	UPTON et al. (95) (1956)
γ-Strahl. schn.Neutr.	Hurst Proportional-zähler	-	2,0	UPTON et al. (95) (1956)
Rö.Strahl. schn.Neutr.	First-collision Gewebsdosis	1,6	-	CARTER et al. (14) (1956)
Rö.Strahl. schn.Neutr.	First-collision Gewebsdosis	1,77	-	STORER et al. (94) (1956)
Rö.Strahl. schn.Neutr.	Hurst Schwellen-detektoren	1,74	-	DELIHAS u.CURTIS (21) (1958)
Rö.Strahl. schn.Neutr.	Hurst Schwellen-detektoren	1,7	-	CURTIS u. GEBHARD (19) (1958)

Zahl der Untersuchungen an, da die Auswirkungen der nuklearen Waffen (62, 78, 85), der Kernreaktorunfälle (31, 32, 64) sowie die Anwendung radioaktiver Isotope in der Therapie (2, 60) ihnen hohe Aktualität verleihen.

Vergleicht man die bei den verschiedenen Versuchstieren ermittelten Ergebnisse, so sieht man, daß die strahlenbedingten Veränderungen unterschiedlich stark sind. Nach JACOBSON, MARKS und LORENZ (59) ergibt sich folgende progressive Reihenfolge der Strahlenempfindlichkeit: Kaninchen, Ratte, Maus, Huhn, Mensch, Ziege, Meerschweinchen, Hund. Trotz dieser Unterschiede zwischen den verschiedenen Tierarten lassen sich Gesetzmäßigkeiten in der Reaktion des Blutbildes nach Bestrahlung erkennen. Das erste Symptom ist die Senkung der Lymphozytenzahl, die nach Meinung vieler Autoren bereits nach 25 R in Erscheinung tritt. Je höher die Strahlendosis, desto rascher und stärker kommt es zur Lymphopenie und umso später werden die Normalwerte wieder erreicht (96). Nach den Versuchen von DAVIS, DARDEN und COSGROVE vergehen z.B. nach einer Bestrahlung mit 400 rad 14 MeV-Neutronen aus einem Cockroft-Walton-Beschleuniger etwa 2 Monate, bis eine Erholung der Lymphozyten eintritt (20).

Auch die Analyse des Serumeiweißbildes stellt ein bewährtes Kriterium für die Beurteilung eines Strahlenschadens dar. Es kommt sowohl zu Störungen der Gesamtproteine als auch zu Verschiebungen der einzelnen Eiweißfraktionen (Dysproteinämien). Eine Gesamteiweißvermehrung wird nur von LOEPER und TONNET (71) sowie von CRAMER (18) angegeben. HERZFELD und SCHINZ (52), MAHNERT (72) sowie STENDER und ELBERT (91) und andere Autoren beobachten dagegen eine Abnahme des Gesamteiweißes. Erste Angaben über eine Änderung im Albumin/Globulin-Verhältnis wurden von GLOOR und ZUPPINGER (35) gemacht. Die modernen Proteintrennungsmethoden, besonders die Papierelektrophorese, ermöglichten es,

diese Beobachtungen genauer zu untersuchen. So fanden HÖHNE, KÜNKEL und ANGER (53, 54) nach Ganzkörperbestrahlung eine relative Abnahme der Albumine und der γ-Globuline, verbunden mit einer Zunahme der α- und ß-Globuline. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch andere Autoren (79, 91, 103). Die Verminderung der Albumine beobachtet man im allgemeinen zwei bis drei Tage nach der Bestrahlung (55, 36). Einige Autoren berichten von einem Anstieg der α-Globuline und einem gleichzeitigen Abfall der Albumine (36, 54). Die ß-Globuline sind nach DITZEL (23), HORN (55) und WINKLER (104) und anderen zusätzlich erhöht. Eine von der Dosis abhängige Abnahme der γ-Globuline wird von vielen Autoren beschrieben (55, 101, 103). So berichten PETERS und BAUER (79), daß bei den Tieren, die im Versuchszeitraum an den Folgen der Bestrahlung sterben, ein Abfall der γ-Globuline festzustellen ist, dem oft noch ein initialer Anstieg vorausgehen kann. Dieser initiale Anstieg war in den Versuchen bei den überlebenden Tieren immer zu beobachten. Die Strahlenqualität hat auf die Art der Serumeiweißveränderung großen Einfluß, wie ebenfalls PETERS und BAUER (79) nachweisen konnten. Nach einer Ganzkörperelektronenbestrahlung mit Dosen von 850 und 1000 R war die Dysproteinämie eindeutig geringer, als nach Bestrahlung mit gleichen Dosen ultraharter Röntgenstrahlen oder Röntgenstrahlen von 200 kV.

Die in der Literatur angegebenen Werte für die Serumeiweißzusammensetzung bei Ratten sind sehr unterschiedlich. Von PETERS und BAUER (79) werden folgende Werte angegeben: Albumine: 44,24 %, α_1-Globuline: 12,55 %, α_2-Globuline: 10,40 %, ß-Globuline: 20,71 % und γ-Globuline: 12,10 %. Da diese Ergebnisse an einem Tierkollektiv von 100 Tieren gewonnen wurden, kann man sie als Normalwerte ansehen. Sie stimmen mit den von SCHEIFFAHRT et al. (86) (ebenfalls 100 Tiere) und den von WINKLER und PASCHKE (104) angegebenen Werten überein.

Ganz allgemein kann man über die Serumeiweißveränderungen nach Bestrahlung sagen, daß deutlich erkennbare Abweichungen von den Normalwerten erst nach relativ hohen Strahlendosen zu erwarten sind. Außerdem muß erst eine gewisse Zeit nach dem Strahleninsult vergangen sein, bis die Veränderungen erfaßt werden können (79).

B. Material und Methoden

1. Haltung und Bestrahlung der Versuchstiere

Als Versuchstiere benutzten wir etwa 250 g schwere Ratten vom Stamm Siv 50 (Kisslegg). Sie wurden zu je 5 Tieren in Plexiglaskäfigen bei einer konstanten Zimmertemperatur von 22° C gehalten und erhielten Wasser und Standardfutter zur ständigen Verfügung.

Für die ^{60}Co-γ- und die 200 kV-Röntgenbestrahlung verwandten wir Plexiglaskästen (24 x 24 x 5 bzw. 18 x 18 x 5 cm), die durch Nylongitter abzudecken waren. Bei der Neutronenbestrahlung stand eine spezielle Bestrahlungsapparatur zur Verfügung (65), die im Kapitel "Neutronendosimetrie" näher beschrieben wird.

2. Die verwendeten Parameter zur Ermittlung des Strahlenschadens

Definitionsgemäß gilt der RBW-Wert nur in Verbindung mit den Bedingungen, unter denen er gewonnen wurde. Aus der Literatur sind folgende Bedingungen bekannt:

a) Der nach der Bestrahlung zu vergleichende Effekt ist genau zu definieren. Die Notwendigkeit dieser Bedingung wird verständlich, wenn man bedenkt, daß z.B. bei Mäusen der RBW-Wert von schnellen Neutronen 2,3 bis 1,5 betragen kann, je nachdem, ob man den Gewichtsverlust von Darm oder von Thymus als Parameter wählt.

b) Die Bestrahlungsbedingungen sind exakt anzugeben, z.B. ob Teil- oder Ganzkörperbestrahlungen vorgenommen wurden oder ob die Dosis fraktioniert verabreicht worden ist. Verschiedene Autoren berichteten, daß eine deutliche Abhängigkeit des Schadens von der Strahlenintensität besteht (42, 70, 74).

c) Schließlich ist der Zeitraum anzugeben, in dem der Schaden entstanden ist. Wenn bei einer Strahlenart der gewünschte Effekt schon nach einer Woche, bei der zweiten aber erst nach zwei Wochen zu beobachten ist, erkennt man, daß sich der RBW-Wert ändern muß, je nachdem, ob man eine oder zwei Wochen nach Bestrahlung die Werte bestimmt. In der Literatur wird meistens der Zeitraum angegeben, in dem der größte Strahlenschaden entstanden ist.

2 a) Die Letalität im Versuchszeitraum von 30 Tagen

Die $LD_{50/30d}$, d.i. die Dosis, bei der 50 % der Tiere innerhalb von 30 Tagen sterben, wird sehr oft zur Bestimmung der relativen biologischen Wirksamkeit einer Strahlenart benutzt. Da die $LD_{50/30d}$ nur durch eine Dosiseffektkurve zu ermitteln ist, haben wir die Tiere in Gruppen aufgeteilt und mit steigenden Dosen bestrahlt.

Diese waren:

14-MeV-Neutronen:	200, 250, 300, 350, 400, 450 und 500 rad,
200 kV-Röntgenstr.:	550, 600, 650, 700, 800 und 900 rad,
^{60}Co-γ-Strahlen:	500, 600, 700, 725, 775, 800 und 900 rad.

Für die Neutronenbestrahlung wurden je 100 Tiere, bei der Röntgen- und ^{60}Co-γ-Bestrahlung jeweils etwa 50 Tiere verwendet. Die Todesfälle kontrollierten wir täglich in einem Zeitraum von 30 Tagen.

2 b) Der tägliche Gewichtsverlust

NIMS und SUTTON (77) haben gezeigt, daß eine lineare Abhängigkeit besteht zwischen der absorbierten Dosis und der Zeit, die vergeht, bis die Tiere das Ausgangsgewicht wieder erreicht haben. In unseren Versuchen

wurden die Tiere einzeln, einmal vor und dann täglich bis zum 30. Tag nach der Bestrahlung, immer zur gleichen Tageszeit gewogen. Das Gewicht der neutronenbestrahlten Tiere ist zusätzlich unmittelbar nach der Bestrahlung bestimmt worden, da die Tiere durch die Einzwängung in der Bestrahlungsapparatur einen Gewichtsverlust von etwa 5 % erlitten.

Da es sich bei den registrierten Gewichtswerten um eine große Zahl von Daten (etwa 40 000) handelte, wurde die statistische Auswertung mit einer elektronischen Rechenanlage (Zuse 22) durchgeführt. Sie druckte zu jeder Versuchsreihe die Mittelwerte der Gewichte der überlebenden Tiere vor und nach der Bestrahlung für jeden Tag sowie die dazugehörige Streuung aus. Die Gewichtsmittelwerte nach der Bestrahlung wurden auf die jeweiligen Gewichtsmittelwerte vor der Bestrahlung bezogen.

In der Abbildung 1 ist das Rechenprogramm für die Rechenmaschine und in der Abbildung 2 das von der Maschine ausgedruckte Ergebnis für 109 Ratten nach Bestrahlung mit 450 rad Neutronen dargestellt.

Trägt man den prozentualen Gewichtsverlust der Tiere in Abhängigkeit von der Zeit nach der Bestrahlung auf, so erhält man die einzelnen Gewichtsverlustkurven, in denen von uns nur die Mittelwerte aufgetragen sind.

2 c) Die Anzahl der Erythrozyten (Hämatokrit) und Leukozyten

Nach Bestrahlung von je 10 Ratten mit 200, 300 und 400 rad 14-MeV-Neutronen bzw. 500, 700 und 900 rad ^{60}Co-γ-Strahlen untersuchten wir auch die zahlenmäßigen Veränderungen der Erythrozyten und der Leukozyten.

```
'BEGIN' 'COMMENT' PROGRAMM ;
   'INTEGER' I,J,NR,NV,NL,N;
   'REAL' GW,GWW,XM,XS;
   'PROCEDURE' COPY; 'CODE'

   'PROCEDURE' ZERO(A,Z); 'CODE'

   'PROCEDURE' DRUCK(X,Y,N,Z); 'CODE'

   WRITE('
ANZAHL UND MITTELWERTE DER GEWICHTE DER UEBERLEBENDEN TIERE
NACH NEUTRONENGANZKOERPERBESTRAHLUNG.

TIERART: ');COPY;
   WRITE('
GESCHLECHT: ');COPY;
   WRITE('
DOSIS: ');COPY;
   WRITE('
BESTRAHLUNGSDAUER: ');COPY;
   WRITE('
VORBEHANDLUNG: ');COPY;
   WRITE('


 ZEIT  ANZAHL ANZAHL  MITTELW. STREUUNG
 P.R.  LEBEND GEWOGEN

');
   READ(NR,NV);
   'BEGIN'
      'ARRAY' GCI:=NR,0:NV];ZERO(GCI,NR*NV);
      'FOR' I:=1 'STEP' 1 'UNTIL' NR 'DO'
      'BEGIN'
         READ(GW);
         'FOR' J:=0 'STEP' 1 'UNTIL' NV 'DO'
         'BEGIN'
            READ(GW);
            'IF' GW 'NOT=' GREATER' 0 'THEN'
            'BEGIN'
               'IF' GW 'EQUAL' 0 'THEN' 'GOTO' O;
               GCI,J]:=1
            'END'
            'ELSE' GCI,J]:=100*GW/GW0
         'END';
   O:'END';
      'FOR' J:=0 'STEP' 1 'UNTIL' NV 'DO'
      'BEGIN'
         XM:=XS:=NL:=N:=0;
         'FOR' I:=1 'STEP' 1 'UNTIL' NR 'DO'
         'BEGIN'
            GW:=GCI,J];
            'IF' GW 'NOT=' GREATER' 0 'THEN'
            'BEGIN'
               'IF' GW 'EQUAL' 0 'THEN' 'GOTO' 1;
               'GOTO' 4
            'END';
            N:=N+1;XM:=XM+GW;XS:=XS+GW*GW;
         4:NL:=NL+1;
      1:'END';
      'IF' J 'EQUAL' 0 'THEN' WRITE('  1 M   ')
      'ELSE'
      'BEGIN'
         DRUCK(J,2,0,1);WRITE('0   ')
      'END';
      DRUCK(NL,3,0,3);'IF' NL 'EQUAL' 0 'THEN' 'GOTO' 2;
      DRUCK(N,3,0,3);'IF' N 'EQUAL' 0 'THEN'
                        'BEGIN'
                           WRITE('
');                         'GOTO' 3
                        'END';
      XM:=XM/N;DRUCK(XM,3,2,2);
      'IF' N 'EQUAL' 1 'THEN'
      'BEGIN'
         WRITE('
');       'GOTO' 3
      'END';
      XS:=SQRT((XS-N*XM*XM)/(N-1));DRUCK(XS,3,2,-1);
   3:'END';
2:'END'
'END'
```

Abb. 1: Rechenprogramm für die elektronische Rechenmaschine Zuse 22 zur Berechnung der Mittelwerte und Streuung der Gewichtsänderung bestrahlter Tiere.

ALGOR MAINZ 222 MODUL 92

ANZAHL UND MITTELWERTE DER GEWICHTE DER UEBERLEBENDEN TIERE NACH NEUTRONENGANZKOERPERBESTRAHLUNG.

TIERART: RATTEN
GESCHLECHT: MAENNLICH
DOSIS: 450 RAD
BESTRAHLUNGSDAUER: 100 MIN
VORBEHANDLUNG: KEINE

ZEIT P.R.	ANZAHL LEBEND	ANZAHL GEWOGEN	MITTELW.	STREUUNG
1 H	105	105	96.54	1.57
1 D	105	105	93.87	2.61
2 D	105	105	91.93	2.59
3 D	103	103	84.28	4.17
4 D	36	24	81.66	4.99
5 D	29	15	75.07	3.63
6 D	26	25	70.96	4.28
7 D	20	20	68.01	4.75
8 D	17	17	68.74	7.55
9 D	14	14	69.41	8.58
10 D	10	9	71.27	10.01
11 D	7	5	81.76	7.14
12 D	5	1	83.72	
13 D	5	0		
14 D	5	4	78.86	12.28
15 D	5	5	79.55	11.64
16 D	5	1	82.79	
17 D	5	0		
18 D	5	4	80.03	14.59
19 D	5	5	82.16	12.78
20 D	5	5	83.34	12.87
21 D	5	5	83.64	13.91
22 D	5	5	85.27	16.11

Abb. 2: Von der elektronischen Rechenmaschine ausgedrucktes Ergebnis für 105 männliche Ratten nach Bestrahlung mit 450 rad Neutronen

Der Mittelwert wurde aus je 10 Einzelwerten ermittelt. Bestimmt wurden Erythrozyten, Leukozyten und der Hämatokritwert. Zur Zählung der Erythrozyten und Leukozyten benutzten wir die Zählkammer nach Thoma. Der Hämatokritwert wurde auf der Hämatokritpipette nach 30 Minuten langem Zentrifugieren abgelesen.

2 d) Die Serumeiweiße (Albumine und Globuline)

Die Veränderungen des Serumeiweißbildes wurden nach Bestrahlung von je 10 Tieren mit ^{60}Co-γ-Strahlen (800, 900 und 1000 rad)bzw. 14-MeV-Neutronen (400 und 500 rad) untersucht. Die Blutentnahme erfolgte aus der Schwanzvene der Ratte. Das Serum gewannen wir durch Zentrifugieren (10 Minuten bei 3500 U/min). Die elektrophoretischen Bestimmungen führten wir nach der Methode von GRASSMANN und HANNIG (37) durch. Bei einem Strom von 22 mA und einer Spannung von 180 Volt trennen sich die einzelnen Fraktionen in einem Natrium-Barbital-Puffer auf dem Filterpapier 2043 a Mgl. (Dr. Bender und Dr. Holbein). Die Laufzeit betrug etwa 14 Stunden. Anschließend wurden die Papierstreifen 15 Minuten bei 150° C getrocknet und mit Amidoschwarz angefärbt.

3. Die Dosisbestimmung für die 14-MeV-Neutronen-, 200 kV-Röntgen- und die ^{60}Co-γ-Bestrahlung

Aus dem Literaturstudium geht hervor, daß die Interpretation der strahlenbiologischen Effekte noch unbefriedigend ist. Es kann gesagt werden, daß alle strahlenbiologischen Versuche unvollständig sind, bis nicht alle physikalischen Parameter, die hierbei von Bedeutung sind, genau festgelegt bzw. gemessen werden können. Wie schon erwähnt, ist die Strahlendosimetrie keineswegs ein abgeschlossenes Gebiet. Bei alleiniger

Verwendung von Röntgen- oder ^{60}Co-γ-Strahlen ist als Dosiseinheit das "R" gebräuchlich. Bei Verwendung von Korpuskularstrahlen (Neutronen, Protonen, Elektronen usw.) wurde 1953 von der ICRU als Einheit der Gewebedosis das "rad" festgesetzt und bezeichnet die an der interessierenden Stelle im Gewebe pro Masseneinheit absorbierte Energie, wobei eine absorbierte Dosis von 1 rad definitionsgemäß gleich ist einer absorbierten Energie von 100 erg pro Gramm Gewebe. Röntgen- oder ^{60}Co-γ-Strahlen von 1 R deponieren im Gewebe rund 93 erg/g. In diesem speziellen Fall entspricht also:

$$1\ R \mathrel{\hat{=}} 0{,}93\ rad.$$

3 a) Die Dosisbestimmung für die 14-MeV-Neutronenbestrahlung

Als Neutronenquelle diente ein Van-de-Graaff-Beschleuniger, der unter Ausnutzung der T(d,n)^{4}He-Reaktion Neutronen von rund 14 MeV lieferte (40). Die maximale Neutronenausbeute betrug $2 \cdot 10^{10}$ n/s. Für die Neutronenbestrahlung benutzten wir eine fast vollständig aus Plexiglas bestehende Bestrahlungsapparatur (65). Auf dem Rand einer drehbaren Plexiglasscheibe waren senkrecht zu ihr 10 Plexiglasröhrchen, ebenfalls drehbar, angeordnet. Während der Bestrahlung stellten wir die Apparatur so auf (s. Abb. 3), daß die Tiere sich mit ihrer Körpermitte auf der Höhe des Tritiumtargets, also der Neutronenquelle, befanden. Durch diese Apparatur war eine geometrisch leicht reproduzierbare Anordnung der Tiere möglich. Außerdem konnten bei optimaler Ausnutzung der Dosisleistung je 10 Ratten gleichzeitig bestrahlt und schließlich durch doppelte Rotation der Plexiglasröhrchen, in denen sich die Tiere befanden, eine weitgehend gleichmäßige Ganzkörperbestrahlung erreicht werden.

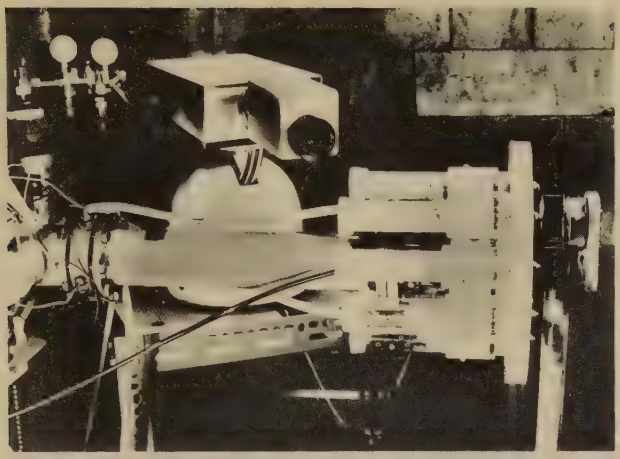


Abb. 3: Die Bestrahlungsapparatur mit einer Fernsehkamera zur Überwachung der Tiere

Aus der Theorie der T,D-Reaktion weiß man, daß die Energie der Neutronen sowohl von der Deuteronenenergie als auch von dem Winkel relativ zum Deuteronenstrahl abhängt (32). Die Deuteronenenergie betrug bei uns maximal 400 keV. Da die Ratten, durch die Anordnung der Bestrahlungsapparatur bedingt, unter einem Winkel von $90^{\circ} \pm 35^{\circ}$ bestrahlt wurden, änderte sich die mittlere Neutronenenergie nur von 14,6 bis 13,6 MeV (65).

Für die Aufklärung der Neutronenfeldverteilung im Innern eines Plexiglasröhrchens der Bestrahlungsapparatur wurden Winkelverteilungsmessungen mit Hilfe von Schwellendetektoren durchgeführt (65). Die daraus resultierende Neutronenflußdichteverteilung ermöglichte dann die in der Abbildung 5 dargestellten Isodosisleistungskurven.

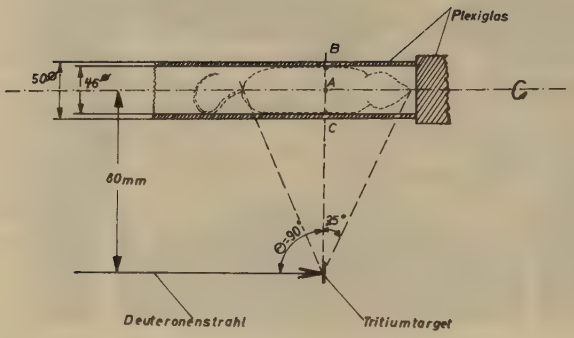


Abb. 4: Schematische Darstellung einer Ratte in der Bestrahlungsapparatur

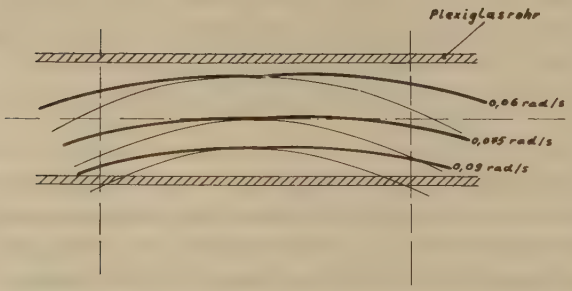


Abb. 5: Die Isodosisleistungskurven im Innern eines Plexiglasröhrchens

Obwohl eine punktförmige Neutronenquelle vorlag, ergab sich wegen der Neutronenstrahlabschwächung durch die verschiedenen Materialien und Materialdicken der Targethalterung eine annähernd horizontale Isodosisleistungskurve. Diese Isodosisleistungskurven gelten natürlich nur, wenn die Röhrchen nicht rotieren. Durch die Eigenrotation der Röhrchen ist die Dosis an jedem Punkt einer Schnittfläche senkrecht zur Röhrchenachse in etwa gleich der Dosis auf dem entsprechenden Achsenpunkt.

Voraussetzung für diese experimentelle Arbeit war die genaue Bestimmung der von den Ratten absorbierten Neutronendosis, die durch mehrere physikalische Versuche und Berechnungen ermöglicht wurde.

Wenn die Abmessung x der mit Neutronen bestrahlten biologischen Objekte in Bestrahlungsrichtung sehr viel größer ist als die maximale Reichweite R_p der energiereichsten Rückstoßprotonen und andererseits diese Ausdehnung klein ist gegenüber der Relaxationslänge λ_r der betreffenden Neutronen (65), das heißt:

$$R_p << x << \lambda_r$$

ist, so stimmt die pro Gramm absorbierte Energie hinreichend genau mit der sogenannten "first-collision"-Dosis überein. Im vorliegenden Fall ist R_p = 0,3 cm und λ_r = 10 cm. Da die Ratten senkrecht zu ihrer Körperachse bestrahlt wurden, war bei einem durchschnittlichen Körperdurchmesser von x = 5 cm die obige Voraussetzung erfüllt. Es genügte also zur Bestimmung der absorbierten Dosis die Messung der mittleren Neutronenfluenz Φ, das heißt die Zahl der Neutronen, die im räumlichen Mittel pro cm^2 in das bestrahlte Gebiet während der Bestrahlungsdauer eingedrungen sind. Die

Dosis D ergibt sich dann durch Multiplikation dieser Zahl mit dem der verwendeten Neutronenenergie zugehörigen "first-collision"-Dosiswert D_f, der in rad pro Neutronen und cm^2 in der Literatur angegeben wird. Nach RANDOLPH (82) beträgt dieser Wert für 14,1-MeV-Neutronen:

$$D_f = 6{,}67 \cdot 10^{-9} \text{ rad/n/cm}^2.$$

Im hiesigen Institut wurde die mittlere Neutronenfluenz unter Ausnutzung der $^{24}Mg(n,p)^{24}Na$-Reaktion bestimmt (65).

3 b) Die Dosisbestimmung bei der 200-kV-Röntgenbestrahlung

Der Röntgenwert, das ist die Dosisleistung einer Röntgenröhre in 50 cm frei Luft, ließ sich mit Hilfe der Fingerhutkammer 37840 zum Philips-Universaldosimeter (Eichung durch die Physikalisch-Technische Bundesanstalt, Braunschweig) messen. Er betrug 70 R/min. Aus ihm und dem Rückstreufaktor berechneten wir die Daten für die einzelnen Dosen. Für den Bestrahlungsabstand von 40 cm ergab sich eine Dosisleistung von 140 R/min.

3 c) Die Dosisbestimmung bei der ^{60}Co-γ-Bestrahlung

Mit der Fingerhutkammer 37846 zum Philips-Universaldosimeter (Eichung w. o.) wurde die Gammadosisleistung bestimmt. Aus ihr wurden mit Hilfe des Quadrat-Abstandgesetzes die Bestrahlungszeiten für die einzelnen Dosen und für den Abstand 1 m berechnet. Der Rückstreufaktor spielt bei Gammastrahlen dieser Intensität keine wesentliche Rolle. Zu Beginn der Versuche hatte die ^{60}Co-γ-Quelle eine Aktivität von etwa 2000

Curie. Die Leistung der Quelle nahm im Versuchszeitraum von anfänglich rund 100 R/min bis auf 50 R/min ab. Diese Leistungsabnahme wurde bei der Berechnung der Bestrahlungszeiten berücksichtigt.

C. RBW-Studien mit 14-MeV-Neutronen, 200-kV-Röntgen- und ^{60}Co-γ-Strahlen an Ratten

Die kritische Auswertung der Ergebnisse früherer Autoren zeigt, daß detaillierte Einblicke, insbesondere quantitativer Art, erst dann zu erwarten sind, wenn die Neutronendosimetrie und die Dosisverteilung im Organismus besser fundiert sind. Erst in den letzten Jahren konnte mit Hilfe von Schwellendetektoren eine annähernd genaue Dosisbestimmung für Neutronen durchgeführt werden. Dadurch war es möglich, für einzelne Parameter des Strahlensyndroms, besonders nach einer Neutronenbestrahlung, die erforderlichen Strahlendosen zu bestimmen.

In den nachfolgenden Untersuchungen wurden zuerst die Dosiseffektkurven für die 14-MeV-Neutronen, die 200-kV-Röntgen- und die ^{60}Co-γ-Strahlen bestimmt.

1. Ganzkörperbestrahlung mit 14-MeV-Neutronen

Die Ergebnisse der Letalitätsstudien für die mit 14-MeV-Neutronen bestrahlten Ratten sind in der Tabelle 2 eingetragen.

Wie aus der Tabelle hervorgeht, nahm mit zunehmender Dosis die Mortalität der Tiere zu. Weiterhin verkürzt sich die mittlere Überlebenszeit. Die zeitliche Verteilung der Todesfälle für die einzelnen Dosiswerte ist in der Abbildung 6 dargestellt. Die Höhe der Säulen gibt in Prozenten die Anzahl der gestorbenen Tiere für den betreffenden Tag an. Man erkennt, daß bis zu einem Dosiswert von 350 rad, bei dem 33 % der Tiere sterben, noch keine gesicherte Häufung in der zeitlichen Verteilung der Todesfälle zu beobachten ist. Dagegen liegen bei einem Dosiswert von 400 rad über 80 % der Todesfälle vor dem 10. Tag.

Tab. 2: Absterberaten von Ratten nach Ganzkörperbestrahlung mit 14-MeV-Neutronen

Dosis in rad	Zahl der Tiere	% Überlebensrate n. 30 Tag.	Mittl. Überlebenszeit	$M \pm \sigma_M$	p Wert
200	100	96	27,0	9,6 + 0,70	0,001
250	100	93	11,7	9,3 + 0,90	0,001
300	100	84	13,8	8,4 + 1,83	0,001
350	100	67	13,8	6,7 + 1,70	0,001
400	100	16	7,4	1,6 + 0,76	0,001
450	100	5	7,4	0,5 + 0,58	0,001
500	100	0	3,3	---	---

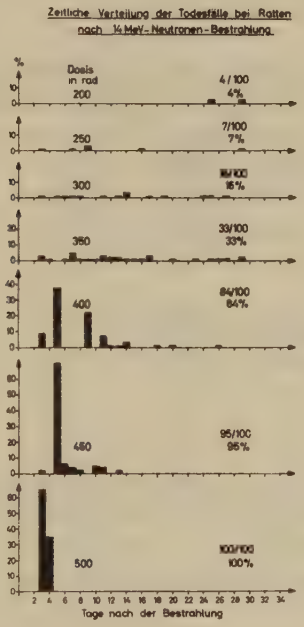


Abb. 6:
Zeitliche Verteilung der Todesfälle bei Ratten nach einer 14-MeV-Neutronen-Bestrahlung

Bei weiterer Erhöhung der Dosis bildet sich ein deutlicher Mortalitätsgipfel in der zeitlichen Verteilung aus, der immer näher an den Bestrahlungstermin heranrückt. So findet man bei einer Dosis von 450 rad über 80 % der Todesfälle zwischen dem 3. und 5. Tag p.r., während bei einer Dosis von 500 rad alle bestrahlten Tiere am 3. und 4. Tag sterben.

2. Ganzkörperbestrahlung an Ratten mit 200-kV-Röntgenstrahlen

Analog zu den Versuchen mit Neutronen wurden auch Bestrahlungen mit 200-kV-Röntgenstrahlen durchgeführt. In der Tabelle 3 sind die bei der betreffenden Dosis ermittelten Todesfälle und die mittlere Überlebenszeit aufgeführt. Zusätzlich wurde auch hier die Zahl der Todesfälle für die einzelnen Versuchstage bestimmt (Abb. 7).

Tab. 3: Absterberaten von Ratten nach Ganzkörperbestrahlung mit 200-kV-Röntgenstrahlen

Dosis in rad	Zahl der Tiere	% Überlebensrate n. 30 Tag.	Mittl. Überlebenszeit	$M \pm \sigma_M$	p Wert
550	60	85	15,8	8,5 ± 0,50	0,001
600	50	66	15,7	6,6 ± 1,70	0,001
650	50	60	11,9	6,0 ± 1,25	0,001
700	50	40	11,9	4,0 ± 1,00	0,001
800	60	5	10,9	0,6 ± 0,10	0,001
900	50	0	7,6	---	---

Eine deutliche Häufung der Todesfälle ist nach einer Dosis von 700 rad ($LD_{50/30d}$) zu erkennen. Wie zu sehen, liegen alle Todesfälle in der 2., 3. und 4. Woche nach der Bestrahlung. Es kommt bei weiterer Erhöhung der Dosis nicht zu einem derart hohen Mortalitätsgipfel, außerdem nicht zu einer so deutlichen zeitlichen Verschiebung der Todesfälle zum Bestrahlungstermin hin, wie bei Neutronen. Bei einer Dosis von 900 rad, bei der alle Tiere starben, liegen noch 75 % der Todesfälle innerhalb der zweiten Woche p.r..

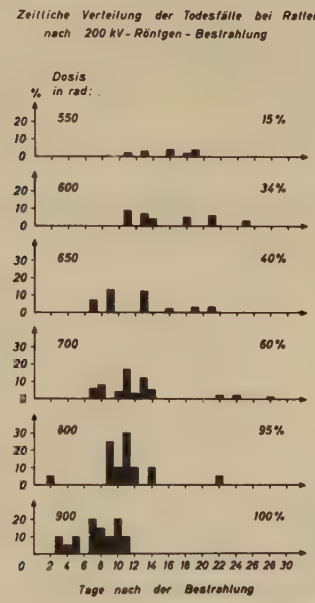


Abb. 7:
Zeitliche Verteilung der Todesfälle bei Ratten nach 200-kV-Röntgenbestrahlung

3. Ganzkörperbestrahlung mit ^{60}Co-γ-Strahlen

Auch mit ^{60}Co-γ-Strahlen wurden Letalitätsstudien durchgeführt und wie bei den vorhergehenden Versuchen aufgezeichnet.

Tab. 4: Absterberaten von Ratten nach ^{60}Co-γ-Bestrahlung

Dosis in rad	Zahl der Tiere	% Überlebensrate n. 30 Tag.	Mittl. Überlebenszeit	M ± σ_M	p Wert
500	40	95	26,0	---	---
600	45	91	14,0	3,5 + 1,33	0,01
700	45	69	11,4	3,4 + 0,88	0,001
725	50	52	12,4	2,6 + 1,17	0,001
775	55	29	9,3	1,5 + 0,77	0,001
800	50	16	7,2	0,8 + 0,93	0,001
900	55	6	6,9	0,45 ± 0,12	0,001

Die zeitliche Verteilung der Todesfälle ist in der Abbildung 8 dargestellt.

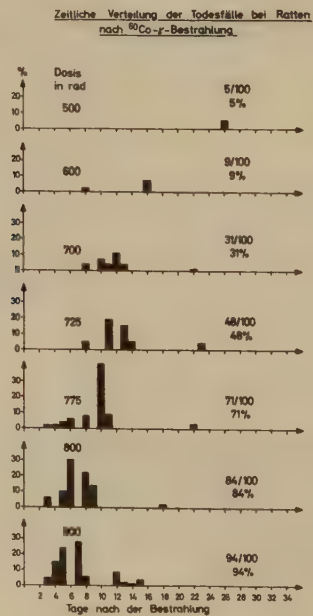


Abb. 8:
Zeitliche Verteilung der Todesfälle bei Ratten nach ^{60}Co-γ-Bestrahlung

Wie bei den Versuchen mit Röntgenstrahlen bzw. mit Neutronen zu erkennen war, verlagert sich auch bei steigenden γ-Dosen die zeitliche Verteilung der Todesfälle in Richtung zum Bestrahlungstermin. Doch diese Verlagerung ist hier, wie schon bei der 200-kV-Röntgenbestrahlung, nicht so ausgeprägt im Vergleich zur Neutronenbestrahlung. Bei der Dosis von 900 rad verteilen sich über 60 % der Todesfälle über die erste und zweite Woche p.r.. Ein Mortalitätsgipfel zeigt sich hier am 7. Tag.

Mit Hilfe der in den Tabellen 2 bis 4 aufgeführten Ergebnisse (Mortalität in %) lassen sich die Dosiswirkungskurven für die einzelnen Strahlenarten bestimmen. Sie sind in der Abbildung 9 aufgetragen (Probitlogarithmische Darstellung).

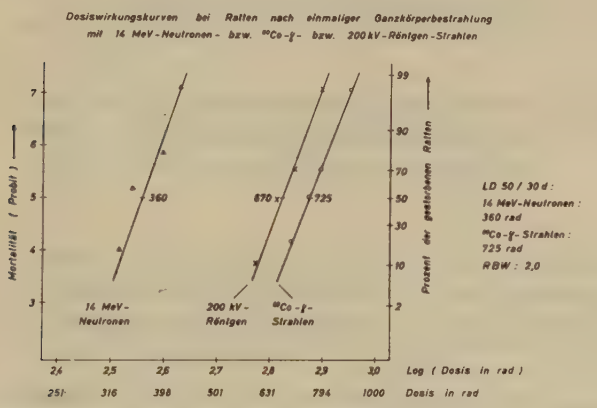


Abb. 9: Dosiswirkungskurven bei Ratten nach einmaliger Ganzkörperbestrahlung mit 14-MeV-Neutronen, 200-kV-Röntgen- bzw. ^{60}Co-γ-Strahlen

Um auch die niedrigen bzw. hohen Werte zu erfassen, wurde die Mortalität (%) im Verhältnis zur Strahlendosis aufgezeichnet (Abb. 10).

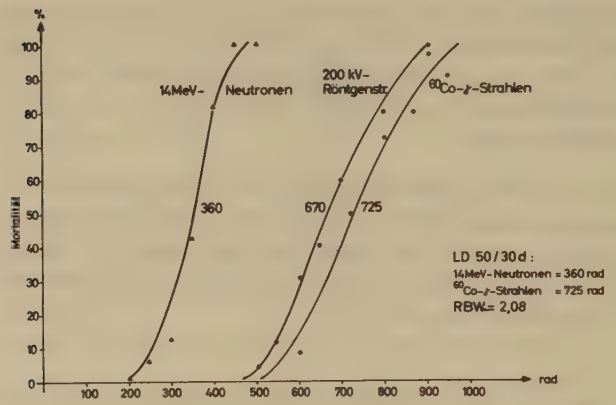


Abb. 10: Dosiswirkungskurven bei Ratten nach einmaliger Ganzkörperbestrahlung mit 14-MeV-Neutronen, 200-kV-Röntgen- bzw. ^{60}Co-γ-Strahlen.

Aus diesen Kurven lassen sich die $LD_{50/30d}$-Werte entnehmen. Diese Versuchsdaten und die entsprechenden RBW-Werte sind in der Tabelle 5 zusammengefaßt.

Tab. 5: Die $LD_{50/30d}$-Werte für Neutronen, Röntgen- und ^{60}Co-γ-Strahlen und die daraus errechneten RBW-Werte

Strahlenart	$LD_{50/30d}$	RBW
^{60}Co-γ-Strahlen	725 rad	1,0
200-kV-Röntgenstr.	670 rad	1,1
14-MeV-Neutronen	360 rad	2,0

Der aus dem Dosisvergleich ($LD_{50/30d}$) ermittelte RBW-Wert für Neutronen ändert sich in höheren Dosisbereichen nicht.

Die $LD_{84/30d}$ beträgt für ^{60}Co-γ-Strahlen 800 rad und für Neutronen 400 rad. In niedrigeren Dosisbereichen ist eine deutliche Zunahme der biologischen Wirksamkeit von Neutronen zu erkennen. Der ^{60}Co-γ-Dosis von 500 rad ($LD_{5/30d}$) entspricht eine Neutronendosis von 215 rad. Der RBW-Wert beträgt etwa 2,3.

4 a) Untersuchung über den prozentualen Körpergewichtsverlust nach einer 14-MeV-Neutronenbestrahlung

In den Abbildungen 11, 12 und 13 sind die mit Hilfe einer elektronischen Rechenanlage ermittelten relativen Gewichtsminderungen in Abhängigkeit von der Zeit aufgetragen.

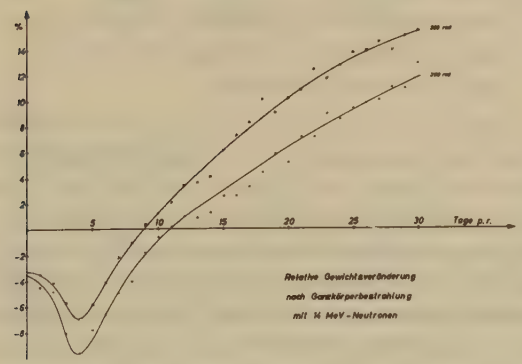


Abb. 11: Relative Gewichtsveränderung von Ratten nach einer Ganzkörperbestrahlung mit 200 rad bzw. 250 rad 14-MeV-Neutronen

Aus dem Verlauf der Kurven sieht man einen deutlichen Gewichtsverlust von 3 % etwa am 5. Tag nach Bestrahlung. Anschließend erfolgt eine stetige Gewichtszunahme, so daß am 9. Tag das Ausgangsgewicht wieder erreicht wird.

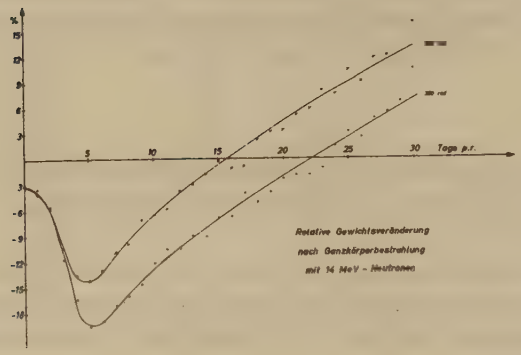


Abb. 12: Relative Gewichtsveränderung von Ratten nach Ganzkörperbestrahlung mit 300 bzw. 350 rad 14-MeV-Neutronen.

Erhöht man die Strahlendosis, so sind auch die Gewichtsverluste größer. Bei einem Vergleich der Kurven stellt man fest, daß die Gewichtsabnahme zwischen dem 5. und 7. Tag am größten ist. Gleichzeitig verlängert sich die Zeitspanne, bis die Tiere wieder das Ausgangsgewicht erreichen. Insgesamt gesehen verändert sich bis zu einer Dosis von 400 rad die Kurvenform nur wenig. Jedoch nach einer Dosis von 450 rad, bei der die Tiere etwa 30 % an Gewicht verlieren, sind die Strahlenschäden so stark, daß eine Wiedererlangung des Ausgangsgewichtes nicht mehr zu beobachten ist. Bei einer Dosis von 500 rad sterben die Tiere bereits

am 4. Tage. Wie die Abbildung zeigt, ist bis zum Tode ein ständiger und verhältnismäßig hoher Gewichtsverlust zu beobachten.

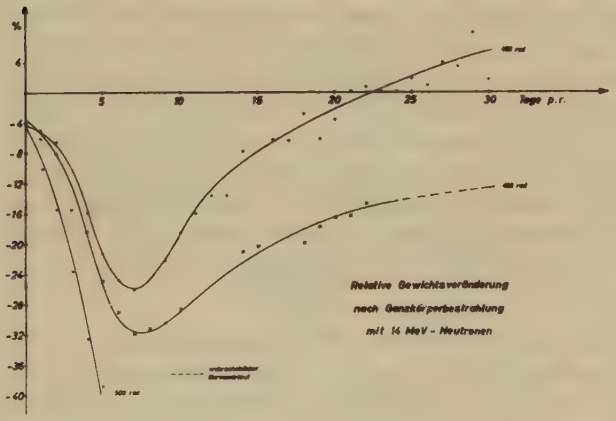


Abb. 13: Relative Gewichtsveränderung von Ratten nach Ganzkörperbestrahlung mit 400, 450 und 500 rad 14-MeV-Neutronen

4 b) Körpergewichtsverlust bei Ratten nach einer 200-kV-Röntgenbestrahlung

Analog zu den bei Neutronen geschilderten Versuchen wurden auch die Körpergewichtsverluste nach einer 200-kV-Röntgenbestrahlung bestimmt. Die Abbildungen 14 und 15 geben die prozentualen Gewichtsveränderungen für die einzelnen Röntgendosen wieder.

Die mit den Dosen 550, 600 und 650 rad bestrahlten Tiere erreichen nach einer Gewichtsminderung von 6 %, 7 % bzw. 9 % am 5. Tage ihre Ausgangsgewichte am 11., 12. bzw. 16. Tage. Die Strahlenschäden bei höheren Dosen sind so groß, daß die Ausgangsgewichte nicht mehr erreicht werden. Aus dem Verlauf der Kurven

erkennt man nach einem starken Gewichtsverlust der Tiere bis zum 7. Tag nach der Bestrahlung nur noch eine geringe Tendenz zur Erholung.

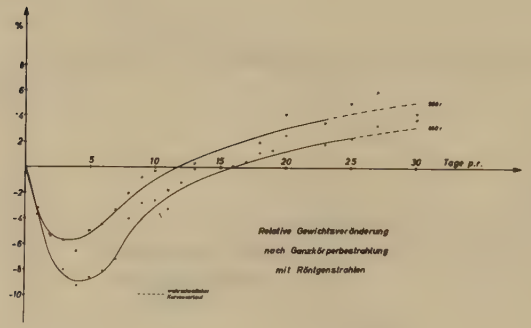


Abb. 14: Relative Gewichtsveränderung von Ratten nach einer Ganzkörperbestrahlung mit 550 und 650 rad Röntgenbestrahlung

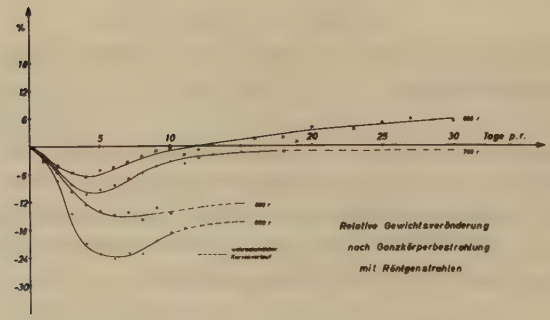


Abb. 15: Relative Gewichtsveränderung von Ratten nach einer Ganzkörperbestrahlung mit 600, 700, 800 und 900 rad Röntgenbestrahlung

4 c) Körpergewichtsverlust nach einer ^{60}Co-γ-Bestrahlung

Die Ermittlung der Körpergewichtsminderungen erfolgte wie bei den vorhergehenden Versuchen. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 16 und 17 dargestellt. Vergleicht man die Ergebnisse beider Strahlenarten (^{60}Co-γ- bzw. 200-kV-Röntgenstrahlen), so kann man keine unterschiedliche Wirkung in Bezug auf den Körpergewichtsverlust feststellen. Während sich die Tiere nach einer Strahlenbelastung von 500 bzw. 600 rad ^{60}Co-γ-Strahlen noch erholen, erreichen sie nach höherer Strahlenbelastung ihre Ausgangsgewichte im Untersuchungszeitraum von 30 Tagen nicht mehr.

Bei der Berechnung der RBW-Werte für die Letalität (S. 28) wurde festgestellt, daß im niedrigen Dosisbereich ein etwas größerer RBW-Wert vorlag. Um zu ermitteln, ob diese Erhöhung des RBW-Wertes auch für den Parameter Gewichtsverlust zutrifft, wurden die Werte für die Gewichtsminderung in Abhängigkeit zur Dosis aufgetragen (Abb. 18).

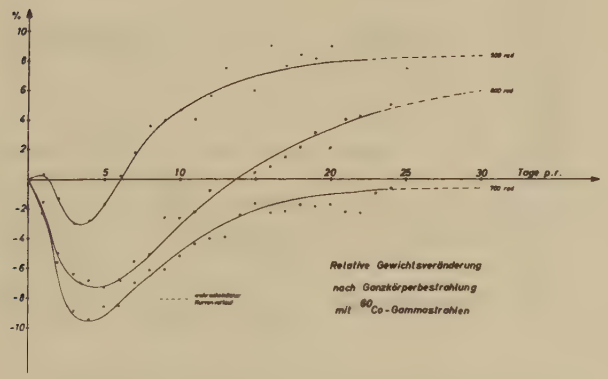


Abb. 16: Relative Gewichtsveränderung von Ratten nach einer Ganzkörperbestrahlung mit 500, 600 und 700 rad ^{60}Co-γ-Strahlen

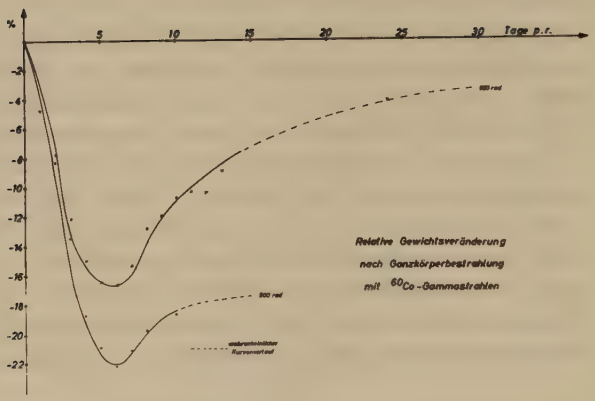


Abb. 17: Relative Gewichtsveränderung von Ratten nach einer Ganzkörperbestrahlung mit 800 und 900 rad ^{60}Co-γ-Strahlen

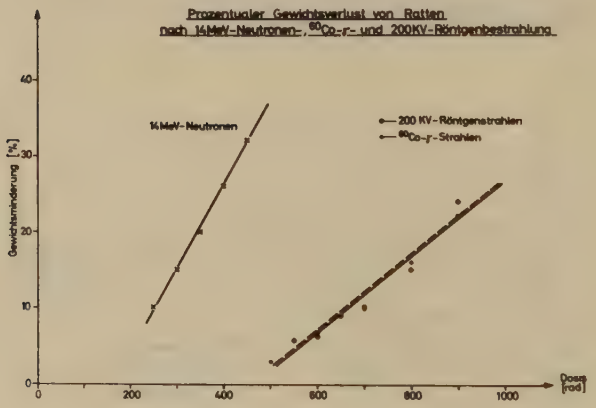


Abb. 18: Der prozentuale Gewichtsverlust von Ratten nach 14-MeV-Neutronen, ^{60}Co-γ- und 200-kV-Röntgenbestrahlung

Man erhält so für die drei Strahlenarten verschiedene Geraden, aus denen hervorgeht, daß Röntgen- und γ-Strahlen in Bezug auf den Gewichtsverlust etwa gleich wirksam sind. Die Gerade für den Gewichtsverlust nach Neutronenbestrahlung zeigt einen anderen Verlauf. Betrachtet man die unterschiedlichen Steigungen der beiden Geraden, so könnte man vermuten, daß die RBW-Werte ansteigen, wenn man als Parameter höhere Gewichtsverluste wählt. Diese aus der Anschauung gewonnene Deutung der beiden Geraden stand im Gegensatz zu den in der Tabelle 6 angeführten Ergebnissen, aus denen hervorgeht, daß die RBW-Werte ansteigen, wenn man Strahlendosen vergleicht, die geringere Gewichtsverluste bewirken.

Tab. 6: RBW-Werte von Neutronen für zunehmende Gewichtsminderung

Gewichtsverlust in %	^{60}Co-γ-Dosis	Neutronendosis	RBW
10	680 rad	250 rad	2,7
15	780 rad	300 rad	2,6
20	885 rad	350 rad	2,5
25	990 rad	390 rad	2,5

Da dieser Anstieg der RBW-Werte nicht sehr ausgeprägt war, wurden die Geraden mathematisch untersucht.

$$y_1 = 0{,}11\ x_1 - 18{,}3$$
$$y_2 = 0{,}05\ x_2 - 23{,}0$$

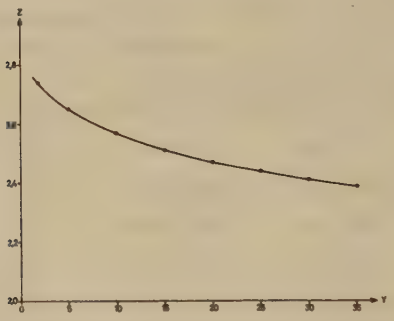
sind die Gleichungen für die beiden Geraden. Nach x_1 bzw. x_2 aufgelöst:

$$x_2 = 20\ y_2 + 460$$
$$x_1 = 9{,}1\ y_1 + 166$$

Da bei der Berechnung der RBW-Werte die Dosen zweier Strahlenarten untereinander verglichen werden, die zur Erreichung eines festgelegten Effektes notwendig sind, können wir das Verhältnis x_2 / x_1 aufstellen, denn $y_1 = y_2$.

$$\frac{x_2}{x_1} = \frac{20\ y + 460}{9{,}1\ y + 166} = \frac{y + 23}{45{,}5\ y + 8{,}3} = Z$$

Das Dosisverhältnis $x_2 / x_1 = Z$ kann man in Abhängigkeit zum Gewichtsverlust "y" auftragen. Aus der Kurve, die man erhält, läßt sich ersehen, daß Z (der RBW-Faktor) in dem uns interessierenden Bereich mit kleineren y (= Gewichtsverlust) ansteigt. Daraus ergibt sich, daß auch für den Körpergewichtsverlust der Tiere der RBW-Wert für Neutronen in niedrigen Dosisbereichen zunimmt.



5 a) Strahlenbedingte Veränderungen von Erythrozyten und Hämatokritwerten

Die Blutbildveränderungen nach Strahlendosen von 200, 300 und 400 rad Neutronen und 500, 700 bzw. 900 rad ^{60}Co-γ-Strahlen ergeben sich aus den Tabellen 7 bis 10.

Tab. 7: Zahlen der Erythrozyten nach Neutronenbestrahlung

Dosis in rad	vor Bestr.	Tage nach der Bestrahlung 1	2	3	7	14	21	28
200	7300	7600	7300	7040	7600	6400	7000	7500
300	8200	7620	9080	8760	7100	7050	6226	5053
400	8000	7900	8270	9180	10450+	8200++		

\+ 4. Tag nach Bestrahlung
++ 5. Tag nach Bestrahlung

Tab. 8: Hämatokritwerte nach Neutronenbestrahlung

Dosis in rad	vor Bestr.	Tage nach der Bestrahlung 1	2	3	7	14	21	28
200	36 %	35 %	35 %	36 %	35 %	30 %	33 %	36 %
300	37 %	34 %	38 %	33 %	32 %	29 %	23 %	30 %
400	40 %	38 %	39 %	44 %	48 %+	34 %++		

\+ 4. Tag nach der Bestrahlung
++ 5. Tag nach der Bestrahlung

Bei der Dosis von 200 rad Neutronen erfolgt bei den Erythrozyten und den Hämatokritwerten eine Abnahme am 14. bzw. 21. Tag. Anschließend werden die Normalwerte wieder erreicht. Erhöht man die Neutronendosis um 100 rad, so sieht man ebenfalls einen Abfall der Erythrozyten und der Hämatokritwerte zwischen dem 14. und 21. Tag p.r.. Dieser Abfall bleibt aber über den Beobachtungszeitraum von 28 Tagen bestehen. Wurde die Dosis auf 400 rad erhöht, starben die untersuchten Tiere größtenteils zwischen dem 4. und 8. Tag. Die Erythrozyten und die Hämatokritwerte fallen erst kurze Zeit vor dem Tode ab. Das Verhalten von Erythrozyten und Hämatokritwerten nach ^{60}Co-γ-Bestrahlung ist etwa gleichartig.

Tab. 9: Zahlen der Erythrozyten nach ^{60}Co-γ-Bestrahlung

Dosis in rad	vor Bestr.	Tage nach der Bestrahlung 1	2	3	7	14	21	28
500	6600	6600	6600	6800	6400	5000	4400	7500
700	7000	6800	6300	6400	7000	3800	4900	6200
900	7600	7900	7600	7300	7800^{+}	8000^{++}	2200^{+++}	

$^{+}$ 4. Tag nach Bestrahlung
$^{++}$ 5. Tag nach Bestrahlung
$^{+++}$ 6. Tag nach Bestrahlung

Die Ergebnisse folgender Bestrahlungsdosen lassen sich vergleichen:

200 rad 14-MeV-Neutronen u. 500 rad ^{60}Co-γ-Strahlen

300 rad 14-MeV-Neutronen u. 700 rad ^{60}Co-γ-Strahlen

400 rad 14-MeV-Neutronen u. 900 rad ^{60}Co-γ-Strahlen

Für den $LD_{50/30d}$-Bereich ergibt sich ein RBW-Wert von etwa 2.

Tab. 10: Hämatokritwerte nach ^{60}Co-γ-Bestrahlung

Dosis in rad	vor Bestr.	Tage nach der Bestrahlung 1	2	3	7	14	21	28
500	40 %	40 %	40 %	40 %	35 %	37 %	27 %	47 %
700	35 %	35 %	37 %	37 %	34 %	27 %	30 %	33 %
900	40 %	45 %	45 %	45 %	34 %$^{+}$	30 %$^{++}$	11 %$^{+++}$	

$^{+}$ 4. Tag nach Bestrahlung
$^{++}$ 5. Tag nach Bestrahlung
$^{+++}$ 6. Tag nach Bestrahlung

5 b) Strahlenbedingte Veränderungen von Leukozyten

Gleichzeitig mit den Untersuchungen der Erythrozyten wurde das Verhalten der Leukozyten ermittelt. Die Tabellen 11 und 12 geben die Ergebnisse wieder.

Tab. 11: Das Verhalten der Leukozytenzahlen nach Bestrahlung mit 14-MeV-Neutronen

Dosis in rad	vor Bestr.	Tage nach der Bestrahlung 1	2	3	7	14	21	28
200	17280	3100	3200	2800	5270	10300	10140	10660
300	16880	3680	2480	1400	3900	3150	4330	8650
400	16560	3480	2880	1550	1100^{+}	1200^{++}		

$^{+}$ 4. Tag nach Bestrahlung
$^{++}$ 5. Tag nach Bestrahlung

Tab. 12: Die Leukozytenzahlen nach Bestrahlung mit ^{60}Co-γ-Strahlen

Dosis in rad	vor Bestr.	Tage nach der Bestrahlung 1	2	3	7	14	21	28
500	14400	2500	3300	2200	5700	11200	17000	16000
700	14000	2300	4200	1400	1800	8000	22000	22000
900	15600	2700	2200	1300	1400^{+}	1400^{++}	2700^{+++}	

$^{+}$ 4. Tag nach Bestrahlung
$^{++}$ 5. Tag nach Bestrahlung
$^{+++}$ 6. Tag nach Bestrahlung

Die Leukozyten fallen bei einer Dosis von 500 rad ^{60}Co-γ-Strahlen am 3. Tag p.r. auf ein Minimum von 2200 und steigen anschließend bis zum 21. Tag auf die Ausgangswerte an, während sie nach Neutronenbestrahlung mit 200 rad länger unter dem Normwert bleiben. Bei einer Strahlenschädigung von 300 rad Neutronen bzw. 700 rad ^{60}Co-γ-Strahlen fallen die Werte am 3. Tag etwa bis auf 8 % der Norm ab. Auch hier zeigen die mit Neutronen bestrahlten Tiere eine langsamere Erholung. Werden die Tiere mit 400 rad bzw. 900 rad bestrahlt, sinken die Leukozyten schon am 1. Tag um 80 % ab und zeigen keine Tendenz zur Erholung.

Hinsichtlich der am 3. Tag erreichten Minimalwerte lassen sich auch hier, wie bei den Erythrozytenuntersuchungen, die o.a. Strahlendosen untereinander vergleichen.Man kommt deshalb auch zu den gleichen RBW-Werten. Das gilt aber nur für den Abfall der Leukozytenzahlen am 3. Tag. Ein RBW-Vergleich zu anderen Untersuchungsterminen ist schwierig, da die Leukozytenwerte wegen der längeren Erholungsphase nach Neutronenbestrahlung unterschiedlich sind.

Bei den Blutbilduntersuchungen fiel auf, daß die Erythrozyten bzw. der Hämatokritwert auf den gesetzten Strahlenschaden, wenn überhaupt, nur sehr träge reagieren. Mit einer Antwort ist nicht vor dem 14. Tag zu rechnen, wenn man nicht in letale Dosisbereiche geht. Dagegen kann man bei Leukozyten schon bei Strahlendosen, die geringer sind als die $LD_{50/30d}$, einen Abfall bis auf 20 % des Normalwertes sehen.

6. Das Serumeiweißbild nach 14-MeV-Neutronen- und ^{60}Co-γ-Bestrahlung

Aus früheren zahlreichen strahlenbiologischen Untersuchungen weiß man, daß Veränderungen im Serumeiweiß vornehmlich bei Bestrahlungsdosen, die oberhalb der $LD_{50/30d}$ liegen, auftreten. Diese Ergebnisse wurden hauptsächlich bei ^{60}Co-γ- bzw. Röntgenbestrahlung gewonnen. In der vorliegenden Arbeit interessierten besonders die Auswirkungen einer 14-MeV-Neutronenbestrahlung, um die relative biologische Wirksamkeit gegenüber einer ^{60}Co-γ-Bestrahlung ermitteln zu können. Die aus den Bestrahlungsversuchen gewonnenen Ergebnisse sind in den Abbildungen 19 bis 23 aufgetragen.

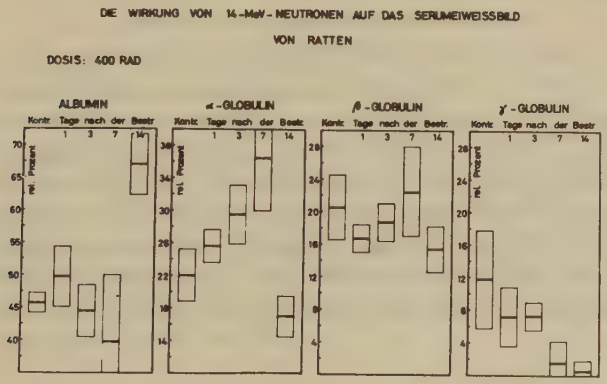


Abb. 19: Die Serumeiweißveränderungen nach einer Neutronenbestrahlung mit 400 rad

Wie aus der Abbildung 19 zu erkennen ist, liegen nach einer Neutronenbestrahlung mit 400 rad die Albuminwerte bis zum 7. Tage im Schwankungsbereich der Normalwerte, um dann kurz vor dem Absterben der Tiere wieder anzusteigen. Bei den mit 500 rad bestrahlten Tieren liegen, wie die Abbildung 20 zeigt, ähnliche Verhältnisse vor.

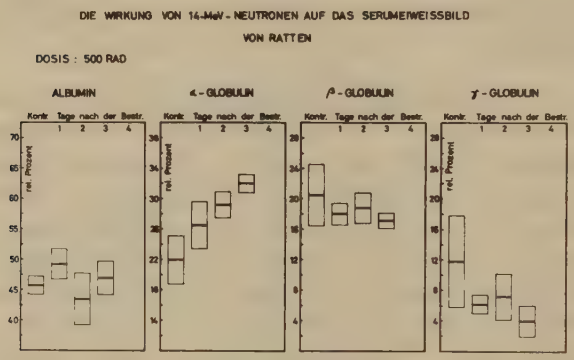


Abb. 20: Die Serumeiweißveränderungen nach einer Neutronenbestrahlung mit 500 rad

Betrachtet man die Veränderungen bei den Globulinen, hier bei der α-Fraktion, so stellt man allgemein einen Anstieg fest. Bei den mit 400 rad bestrahlten Tieren erfolgte nach einem Anstieg bis zum 7. Tage eine starke Abnahme bis zum Tode der Tiere. Bei den Tieren, die mit 500 rad bestrahlt wurden, bleiben die Werte erhöht (beobachtet bis zum 3. Tag p.r.). In der ß-Globulin-Fraktion verändern sich die Werte, wenn man

von geringen Schwankungen absieht, nur wenig. Bei den Untersuchungen der Globuline kommt der γ-Globulin-Fraktion eine besondere Bedeutung zu. In dieser Fraktion findet man die Antikörper, die für die immunologische Abwehr des Körpers verantwortlich sind. In den Versuchen, in denen die Tiere mit 400 bzw. 500 rad bestrahlt wurden, fallen die γ-Globulinwerte bis zum Tode am 3. bzw. 14. Tag p. r. sehr stark ab.

Analog zu diesen Untersuchungen wurden zur Ermittlung der RBW auch ^{60}Co-γ-Bestrahlungen durchgeführt.

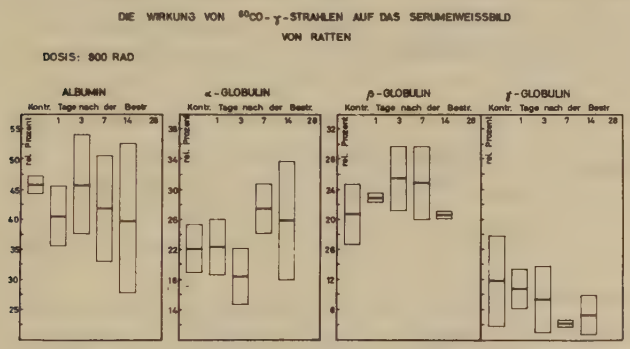


Abb. 21: Die Serumeiweißveränderungen nach einer ^{60}Co-γ-Bestrahlung mit 800 rad

Da hier im Gegensatz zu den Versuchen mit Neutronenstrahlen eine längere Überlebenszeit festzustellen ist, war es auch möglich, etwa bis zum 14. Tage p.r. die Veränderungen bei den Albuminen und Globulinen zu bestimmen. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 21, 22 und 23 dargestellt.

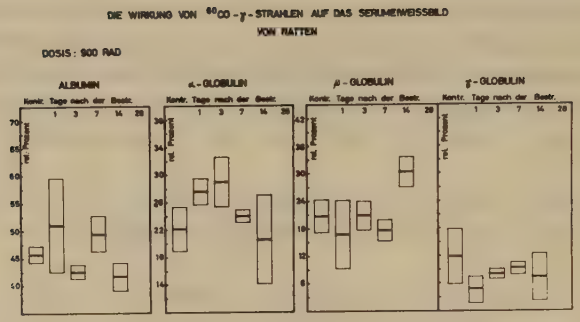


Abb. 22: Die Serumeiweißveränderungen nach einer ^{60}Co-γ-Bestrahlung mit 900 rad

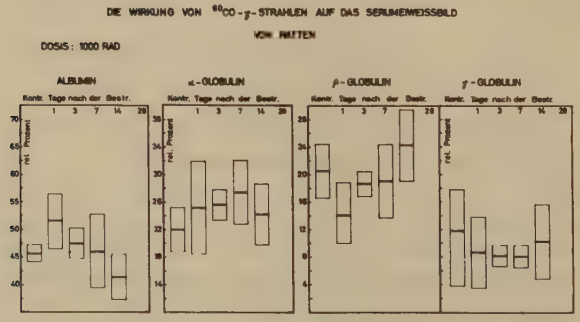


Abb. 23: Die Serumeiweißveränderungen nach einer ^{60}Co-γ-Bestrahlung mit 1000 rad

Wie zu erkennen ist, erfolgt bei den Albuminen nur eine geringe Abnahme. Bei den α- und ß-Globulinen läßt sich ein leichter Anstieg am 3. bzw. 7. Tag nach der Bestrahlung ermitteln. Vergleicht man die Werte der γ-Globuline, so ist auch hier eine leichte Abnahme zu beobachten.

Wenn man auch bei den Serumeiweißveränderungen die Strahlendosen beider Strahlenarten ermitteln will, die zu etwa gleichen Veränderungen führen, so stellt man fest, daß die Ergebnisse in den einzelnen Fraktionen unterschiedlich sind. Es ähneln sich aber die Serumeiweißveränderungen nach Strahlendosen von 400 rad 14-MeV-Neutronen und 800 rad ^{60}Co-γ-Strahlen. Hieraus ergibt sich ein RBW-Wert von etwa 2.

7. Zusammenfassung der RBW-Werte für die Ratte

Die relative biologische Wirksamkeit von Neutronen wurde mit Hilfe von Letalitätsstudien, Untersuchungen über den prozentualen Gewichtsverlust, Veränderungen des korpuskulären Blutbildes und des Serumeiweißbildes nach Ganzkörperbestrahlung von Ratten mit 14-MeV-Neutronen, 200-kV-Röntgen- und ^{60}Co-γ-Strahlen untersucht.

Die RBW-Werte für Neutronen lagen bei allen Untersuchungen, ausgenommen die Gewichtsverluststudien, zwischen 2,0 und 2,5. Bei den Gewichtsverluststudien lag ein etwas höherer Wert als 2,5 vor. Auffällig war, daß bei den Letalitätsstudien und den Untersuchungen über den Körpergewichtsverlust die RBW-Werte zunahmen, wenn man die Parameter so wählte, daß geringere Strahlendosen verglichen wurden. In Tabelle 13 sind alle für Neutronen gefundenen RBW-Werte eingetragen.

Tab. 13: Die in dieser Arbeit gefundenen RBW-Werte bei der Ratte

Parameter		Dosis in rad ^{60}Co-γ-Str./ Neutronen	RBW-Wert
Letalität	$LD_{5/30d}$	500 / 215	2,3
	$LD_{10/30d}$	605 / 270	2,2
	$LD_{50/30d}$	725 / 360	2,0
	$LD_{84/30d}$	800 / 400	2,0
	$LD_{95/30d}$	900 / 450	2,0
Gewichtsverlust	10 %	680 / 250	2,7
	15 %	780 / 300	2,6
	20 %	885 / 350	2,5
	25 %	990 / 390	2,5
Veränderungen des korpuskulären Blutbildes		500 / 200	2,5
		700 / 300	2,3
		900 / 400	2,2
Serumeiweißveränderungen		800 / 400	2,0

D. Besprechung der Ergebnisse

Seitdem man durch die ersten vergleichenden Versuche die unterschiedliche biologische Wirksamkeit einzelner Strahlenarten kennt, hat man versucht, Gründe für dieses Verhalten zu finden. Hierbei hat sich gezeigt, daß die unterschiedliche Wirkung in enger Beziehung zur Menge der abgegebenen Energie längs der Bahn ionisierender Teilchen steht. Der Energieverlust wird als der LET-Wert (Linear Energy Transfer) (107) definiert. Bekanntlich findet man nicht in allen Stadien einer Zellgeneration die gleiche Strahlenempfindlichkeit. Zahlreiche Arbeiten zeigen, daß besonders in der präsynthetischen Phase, das heißt unmittelbar vor Beginn der DNS-Synthese, ein Stadium von besonderer Strahlensensibilität vorliegt. Werden Zellen in diesem Stadium durch Strahlen geschädigt, so können, je nach Höhe der Dosis, eine Mitosehemmung oder sogar der Zelltod eintreten. Chromosomenaberrationen sind oft ein Zeichen für besonders schwere Zellschädigung. Diese Zellschädigung bedingt eine Beeinträchtigung der funktionellen Leistung. Eine indirekte Strahlenschädigung kann durch H- und OH-Radikale hervorgerufen werden. Außerdem weiß man, daß hochwirksame Produkte wie HO_2 und H_2O_2 auftreten, die oxydationsempfindliche Systeme (Enzyme) beeinträchtigen.

Vergleicht man die in dieser Arbeit gefundenen Werte mit den Ergebnissen anderer Autoren, so sieht man, daß die von HENSHAW (51), EVANS (28), HAGEN und ZIRKLE (43), CLARK et al. (16) und VOGEL et al. (98) gefundenen Werte mit den eigenen nicht ganz übereinstimmen. Von diesen Autoren wurde ein sehr niedriger $LD_{50/30d}$-Wert für Neutronen angegeben. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, daß z. T. in diesen Versuchen die Dosisangabe für Neutronen noch in "N" angegeben wurde. Selbst

wenn die Werte mit einem Umrechnungsfaktor N/rep = 2 (81) multipliziert werden, liegen sie erheblich tiefer als die eigenen. Die einzelnen Dosen betragen: 184, 156, 108, 210 bzw. 209 rep. Da es sich um Untersuchungen an Mäusen, nicht aber an Ratten, handelte und außerdem andere Versuchsbedingungen zugrunde lagen, wären kleinere Differenzen der $LD_{50/30d}$ verständlich. Jedoch sind die Unterschiede der oben angegebenen Werte zu unseren Ergebnissen dadurch nicht zu begründen. Da aber die von den oben genannten Autoren angegebenen RBW-Werte zu einer Zeit errechnet wurden, als es noch nicht möglich war, eine genaue Dosisbestimmung durchzuführen, lassen sich die niedrigen $LD_{50/30d}$-Werte nur durch eine ungenaue Dosisberechnung erklären. In neuerer Zeit ist es möglich, annähernd genaue Dosisbestimmungen mit Hilfe von Schwellendetektoren und gewebeäquivalenten Ionisationskammern für die 14-MeV-Neutronenbestrahlung durchzuführen. Vergleicht man die eigenen Ergebnisse mit denen der letzten Jahre, wie z. B. UPTON et al. (95, 58), dann findet man eine gute Übereinstimmung. Die $LD_{50/30d}$ betrug für die Neutronen 362 rep und für ^{60}Co-γ-Strahlen 730 rep. Daraus errechnet sich ein RBW-Wert von etwa 2,0. Bei dem von CARTER et al. (14) angegebenen RBW-Wert von 1,6 muß man berücksichtigen, daß als Bezugssystem Röntgenstrahlen von 250 kV gewählt wurden. Multipliziert man diesen Wert mit dem von UPTON et al. (95) angegebenen RBW-Wert für 250-kV-Röntgenstrahlen (bezogen auf ^{60}Co-γ-Strahlen) von 1,4, so kommt man auf einen RBW-Wert von 2,2. Diese geringfügige Erhöhung gegenüber dem von uns gefundenen Wert läßt sich im Sinne der Untersuchung von RILEY et al. (83) erklären. Die Autoren stellten einen Anstieg der RBW mit abnehmender Neutronenenergie fest. In dem Versuch von CARTER wurden 9-MeV-Neutronen, in der vorliegenden Untersuchung jedoch 14-MeV-Neutronen verwendet.

Von den meisten Autoren, die Mortalitätsstudien mit verschiedenen Strahlenarten durchführten, wird mitgeteilt, daß die Tiere nach Neutronenbestrahlung zeitlich früher sterben als nach Röntgen- oder ^{60}Co-γ-Strahlen. Auch in den eigenen Untersuchungen konnte ein früheres Auftreten der Todesfälle nach Neutronen im Vergleich zur ^{60}Co-γ-Bestrahlung festgestellt werden. Die geringere Überlebenszeit nach Neutronenbestrahlung bei Ratten und Mäusen wird durch eine größere Schädigung des Magen-Darm-Traktes erklärt. Man spricht daher auch von einem "Intestinaltod" nach Neutronen- im Gegensatz zu dem"Knochenmarkstod" nach Röntgen- und ^{60}Co-γ-Bestrahlung (41). Durch die Schädigung des Dünndarmepithels wird nach VOGEL et al. (99) der Übertritt von Bakterien ins Blut ermöglicht. Die Bakteriämie entsteht nach SILVERMANN (88) und HAMMOND (44) nicht allein durch die Schäden am Magen-Darm-Trakt, sondern auch durch die strahlenbedingte Funktionsminderung des retikuloendothelialen Systems.

In der uns zugänglichen Literatur fanden wir keine Angaben über RBW-Werte für den Körpergewichtsverlust von Ratten oder Mäusen nach einer 14-MeV-Neutronenbestrahlung. Ein Vergleich mit Meerschweinchen ist nicht sinnvoll, da die Schädigung am Magen-Darm-Trakt dieser Tiere nicht so stark ausgeprägt ist wie bei Ratten oder Mäusen. In unseren Versuchen ergab sich ein RBW-Wert von etwa 2,5 für den Gewichtsverlust (4. - 6. Tag p.r.). Damit liegt der RBW-Wert für den Gewichtsverlust etwas höher als bei den Mortalitätsstudien, wo ein RBW-Wert von 2,0 errechnet wurde. Für diese Erhöhung kann man die stärkere Wirkung auf den Magen-Darm-Trakt verantwortlich machen. Als Symptom der intestinalen Schädigung zeigt sich bei den Ratten bereits am ersten Tag ein starker Durchfall.

Sowohl bei den Letalitäts- als auch bei den Gewichtsverluststudien konnte festgestellt werden, daß die RBW-Werte im subletalen Bereich zunahmen. Diese Beobachtung kann mit Hilfe der Ergebnisse von BLAIR (7, 8, 9, 10) erklärt werden. Danach besteht ein Strahlenschaden aus einem reparablen und einem irreparablen Anteil. Strahlungen mit hohem LET-Wert bewirken hauptsächlich einen irreparablen Schaden, während Strahlenschäden, die durch Strahlen mit niedriger LET entstehen, reparabel sind. Bei Tieren, die mit einer niedrigen Strahlendosis einer dichtionisierenden Strahlung, wie z.B. Neutronen, bestrahlt wurden, besteht der Strahlenschaden über eine verhältnismäßig lange Zeit. Nach einer Bestrahlung mit weniger dicht ionisierenden Strahlen (^{60}Co-γ-Strahlen) wird der Strahlenschaden leichter regeneriert. Daraus folgt, daß die Wirksamkeit dichtionisierender Strahlen in niedrigen Dosisbereichen zunehmen wird.

Nach CLARK et al. (17) spielt bei der Neutronenbestrahlung die Dosisleistung keine entscheidende Rolle, wohl aber bei der Bestrahlung mit ^{60}Co-γ-Strahlen. Aus den Ergebnissen der Autoren geht hervor, daß sich der RBW-Wert von 4,4 auf 6,0 erhöht, wenn die gleiche Dosis innerhalb von 1,5 bzw. 24 Stunden gegeben wird. Das heißt, wenn bei einem Strahlenschaden der reparable Anteil überwiegt (^{60}Co-γ-Strahlen), besteht eine Abhängigkeit von der Dosisleistung, im Gegensatz zur Neutronenbestrahlung, wo diese Abhängigkeit nicht gefunden wurde.

Die Letalitätsstudien von ROTHERMEL (84) liefern das Gegenbeispiel: Sie bestrahlten Mäuse mit extrem hohen Dosen von Röntgenstrahlen, Spaltneutronen und Strahlen einer thermischen Säule bis 30 000 rep. Während in niedrigen Dosisbereichen ($LD_{50/30d}$) die verschiedenen

Strahlen unterschiedlich wirksam waren - die RBW-Werte betrugen 1 : 2,2 : 1,5 - zeigte sich, daß in den hohen Dosisbereichen alle Strahlen gleich wirksam waren. Die Dosis war dann so hoch, daß die reparablen Anteile des Schadens sich nicht mehr auswirken konnten.

Die nach einmaliger Ganzkörperbestrahlung auftretenden hämatologischen Veränderungen sind Symptome des Strahlensyndroms. Von den im Blut kreisenden Zellen erweisen sich die Erythrozyten als sehr strahlenresistent. Eine Hämolyse tritt nach FLEMMING (30) erst nach Bestrahlung mit 1400 R auf. In unseren Untersuchungen war eine Abnahme der Erythrozytenzahlen und der Hämatokritwerte erst kurz vor dem Eintritt des Todes festzustellen. Dieser Erythrozytenabfall wird von STODTMEISTER et al. (93) durch die unzureichende Zellneubildung erklärt und außerdem auf die Verkürzung der Lebensdauer der Erythrozyten nach Bestrahlung zurückgeführt. Das Fehlen der Erythropoese äußert sich im roten Blutbild durch das Fehlen der Erythroblasten, die von BLOOM und BLOOM (12) sowie von HENNESSY und HUFF (50) als die strahlenempfindlichsten Zellen des Knochenmarks angesehen werden. Im Vergleich zu den Erythrozyten erweisen sich die Zellen des weißen Blutbildes als sehr strahlensensibel. Die Lymphozyten, die je nach Autor bis zu 80 % der Gesamtleukozyten ausmachen, sind nach Strahlendosen von 600 rep bis 800 rep innerhalb von 2 Stunden auf die Hälfte des Ausgangswertes abgefallen. Dieser Leukozytensturz wird zwar durch einen einsetzenden Granulozytenschub aufgefangen (93), doch liegt zwischen dem 3. und 4. Tag p.r. ein Minimum der Gesamtleukozyten vor. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen finden ATKINSON et al. (3) vom 8. Tage an eine Erholung der Leukozyten.

Bei den eigenen Untersuchungen über die Serumeiweißveränderung nach einer ^{60}Co-γ- und einer Neutronenbestrahlung konnten wir in Übereinstimmung mit den

meisten Autoren (54, 79, 91, 104) eine Abnahme der Albumine und der γ-Globuline, bzw. eine Zunahme der α- und ß-Globuline beobachten.

Nach Untersuchungen von MILLER (76), PETERS (80) u.a. werden die Albumine in der Leber (Lebermikrosome) gebildet. Dieses Organ ist deshalb bei der Beurteilung der Strahlenreaktion der Albumine besonders zu berücksichtigen. Es besteht aber auch die Möglichkeit, daß nicht die Synthese abgenommen, sondern der Verlust der Albumine infolge gesteigerter Kapillarpermeabilität (96) bzw. vermehrter Ausscheidung zugenommen hat. WITSCHI et al. (105) finden nach Bestrahlung eine erhöhte Ausscheidung von Polyvinylpyrrolidin, das ein ähnliches Molekulargewicht wie die Albumine hat.

Der Bildungsort der G l o b u l i n e liegt nach Angabe zahlreicher Autoren außerhalb der Leber und zwar im RES (47), im Knochenmark (102), in den Plasmazellen (25) oder in den Lymphozyten (24). Die α- und ß-Globuline sind nach Untersuchungen von BLIX, TISELIUS und SVENSON (11) charakterisiert durch ihren z.T. hohen Lipoidgehalt und durch größere Mengen von Kohlehydraten. Weiter wurden in diesen Fraktionen gefunden: Mukoproteine, Phospholipoide, Gallenfarbstoffe, Fettsäuren und fettlösliche Vitamine (26), Cholesterin (13) und Phosphatide (75). Aus diesen Hinweisen ist ersichtlich, daß diese beiden Fraktionen hinsichtlich ihrer physiologischen Eigenschaften sehr inhomogen sind und eine Deutung der strahlenbedingten Veränderungen (Zunahme) dieser Fraktion sehr schwierig ist.

Die γ-Globuline zeichnen sich ebenfalls durch eine große Inhomogenität aus (106). Als Entstehungsort kommen nach Meinung vieler Autoren die Lymphozyten (48, 61) oder die Plasmazellen (27) in Frage.

WAKABAYASHI (100) berichtet nach Bestrahlungsversuchen an Serumproteinen in vitro von einer quantitativen Verschiebung der γ-Globuline zugunsten der ß-Globuline. Eine ähnliche Beobachtung wird von EVERBECK (29) beschrieben. Bereits nach 800 R Röntgenstrahlen findet der Autor eine Abnahme der γ-Globuline und eine Zunahme der α- und ß-Globuline bei gleichbleibenden Albuminwerten. Auch von PETERS und BAUER (79) wird die Möglichkeit einer Umlagerung von γ- zu α- und ß-Globulinen angenommen, die die Abnahme der γ-Globuline erklären würde.

Die durch Strahleneinwirkung bedingten Änderungen des Proteinstoffwechsels sind nicht nur Folgen der lokalen Energieabsorption im Serum oder in den Zentren der Proteinsynthese, sondern werden wahrscheinlich mitbeeinflußt durch die strahlenbedingte Funktionsänderung des neurohormonalen Systems, das die Reaktionslage des Gesamtorganismus steuert. So findet man bei der Alarmreaktion im Rahmen des Adaptationssyndroms, das nach Untersuchungen von SELEY (87), HORNYKIEWITSCH (56), LANGENDORF (66) u. a. auch nach Strahleneinwirkung auftritt, eine durch das Hypophysen-Nebennierenrinden-System eingeleitete Änderung des Eiweißstoffwechsels.

Die Änderung des Serumeiweißbildes ist Antwort vieler verschiedener Reaktionsmechanismen. Außerdem zieht die Änderung einer Fraktion auch Veränderungen anderer Fraktionen nach sich. Ein RBW-Vergleich ist hier nur dann möglich, wenn man die graphischen Darstellungen in ihrer Gesamtheit betrachtet.

E. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die relative biologische Wirksamkeit von 14-MeV-Neutronen, 200-kV-Röntgen- und ^{60}Co-γ-Strahlen für die Letalität, die Gewichtsminderung und die Veränderungen am Blut- und Serumeiweißbild bestimmt.

Zunächst wurde die uns zugängliche Literatur besprochen, die sich mit der relativen biologischen Wirksamkeit der drei Strahlenarten bei kleineren Versuchstieren (Ratte, Maus) beschäftigt. Danach erfolgte die Darstellung der angewandten Methoden zur Feststellung des jeweiligen Strahlenschadens. Es sind: die Letalität ($LD_{50/30d}$), der tägliche Gewichtsverlust, die Bestimmung der Erythrozyten- bzw. Leukozytenzahlen und die papierelektrophoretischen Untersuchungen der Albumine und Globuline. Da die Dosimetrie der drei Strahlenarten, besonders die der Neutronen, bei der Ermittlung der RBW von ausschlaggebender Bedeutung ist, wird diese ausführlich beschrieben und erörtert.

Im experimentellen Teil der Arbeit wurden die Dosiseffektkurven von 14-MeV-Neutronen, 200-kV-Röntgen- und ^{60}Co-γ-Strahlen ermittelt. Wie die Dosiseffektkurven erkennen lassen, beginnt die Letalität nach einer Neutronenbestrahlung bei etwa 200 rad, nach einer 200-kV-Röntgenbestrahlung bei 450 rad und nach einer ^{60}Co-γ-Bestrahlung bei 500 rad. Ein Absterben aller Tiere konnte mit einer Dosis von 500 rad Neutronen und 900 rad Röntgenstrahlen erzielt werden. Bei einer ^{60}Co-γ-Dosis von 900 rad überlebten wenige Tiere (4 %). Im $LD_{50/30d}$-Bereich ergab sich ein RBW-Wert von 2,0 für 14-MeV-Neutronen und 1,1 für Röntgenstrahlen. Beim Vergleich der Strahlendosen unterhalb der $LD_{50/30d}$ konnte gezeigt werden, daß der RBW-Wert zunahm. Die

mittlere Überlebenszeit betrug nach einer 14-MeV-Neutronenbestrahlung im LD_{100}-Bereich 3,3, nach einer 200-kV-Röntgenbestrahlung 7,6 und nach einer ^{60}Co-γ-Bestrahlung 6,9 Tage.

In allen drei Versuchsserien führten wir bei den bestrahlten Ratten 30 Tage lang täglich Gewichtskontrollen durch. Die so erhaltenen Daten wurden mit Hilfe einer elektronischen Rechenmaschine statistisch ausgewertet. Dabei zeigte sich für die Neutronenbestrahlung, daß mit steigender Dosis eine zunehmende Gewichtsminderung zwischen dem 5. und 7. Tage auftrat. Sie betrug z. B. nach einer Dosis von 450 rad etwa 30 %. Nach einer 200-kV-Röntgen- bzw. ^{60}Co-γ-Bestrahlung erfolgte ebenfalls eine Gewichtsminderung zwischen dem 5. und 7. Tag. Jedoch fiel das Körpergewicht nicht so stark ab. Allgemein gesehen geht aus den graphischen Darstellungen hervor, daß eine Erholung nach einer Neutronenbestrahlung später einsetzt als nach Bestrahlung mit Röntgen- bzw. ^{60}Co-γ-Strahlen. Für den $LD_{50/30d}$-Bereich wurde ein RBW-Wert von 2,5 gefunden. Bei den Gewichtsverluststudien konnte ebenfalls ein Ansteigen der RBW-Werte in niedrigeren Dosisbereichen festgestellt werden.

Analog zu den oben genannten Untersuchungen wurden auch die Veränderungen im Blut- und Serumeiweißbild beobachtet. Bei den Blutbilduntersuchungen zeigte sich, daß die Erythrozyten auch bei einer Neutronenbestrahlung verhältnismäßig strahlenresistent sind. Dagegen erwiesen sich die Leukozyten als sehr strahlenempfindlich. Schon nach einer Dosis von 200 rad Neutronen fallen sie bis auf etwa 16 % des Ausgangswertes ab. Auch bei diesen Untersuchungen, bei denen ebenfalls ein RBW-Wert von etwa 2 ermittelt wurde, konnte eine früher einsetzende Erholung nach der ^{60}Co-γ-Bestrahlung beobachtet werden.

Bei den Serumeiweißveränderungen nach Bestrahlung war allgemein zu erkennen, daß die Albumine und die γ-Globuline abnahmen, während die α- und ß-Globuline anstiegen. Da bei den untersuchten Fraktionen jeweils unterschiedliche Werte vorliegen, ist ein Vergleich der Wirkungen der beiden Strahlenarten auf das gesamte Serumeiweißbild schwierig. Wenn man jedoch die Veränderungen in ihrer Gesamtheit betrachtet, sieht man, daß sich die Ergebnisse nach einer 400 rad 14-MeV-Neutronen- und einer 800 rad ^{60}Co-γ-Bestrahlung ähneln. Es ergibt sich also auch hier ein RBW-Wert von etwa 2.

Insgesamt geht aus den Untersuchungen hervor, daß die 14-MeV-Neutronen im Vergleich zu den ^{60}Co-γ-Strahlen etwa die zweifache biologische Wirksamkeit besitzen.

F. Literaturverzeichnis

1 ANDERSON, N.G., CANNING, R.E., ANDERSON, M.L., SHELLHAMER, R.H. — Studies on Isolated Cellcomponentes XI. Red Blood Proteins Exp. Cell. Res. 16, 292-308 (1959)

2 ARIENT, M., SMETANA, K., AMCHOWA-SMEJKALOWA,E., SILNIK, K. — Veränderungen des Blutbildes nach einmaliger therapeutischer Verabreichung von 600 mCi ^{131}J Z.f.Ges.inn.Med. 15, 742-45 (1951)

3 ATKINSON, R.L., QUISENBERRY, J.H., MEDLEN, A.B., BERGER, G. — The Effect of Whole-Body X-Irradiation on the Blood and Other Tissues of White Leghorn Cockerels Health Physics 6, 163 (1961)

4 AUBERTIN, C., BEAUJARD, E. — Action de rayons X sur le sang et les organs hematopoetiques C.R.Soc. Biol. 58, 217-19 (1905)

5 BATEMAN, J.L., ROSSI, H.H., BOND, V.P., GILMARTIN, J. — The Dependence of RBE on Energy of Fast Neutrons; 2. Biological Evaluating of Descrete Neutron Energies in the Range 0,43 to 1,80 MeV Rad. Res. 15, 694-706 (1961)

6 BAUER, R., PILLER, S., SCHNEIDER, G. — Tierexperimentelle Serumeiweißuntersuchungen bei Körperganzbestrahlungen mit und ohne Sieb Strahlenther. 100, 16-29 (1956)

7 BLAIR, H.A. — A Formulation of the Injury, Life-Span, Dose Relations for Ionizing Radiations I. First Application to the Mouse Univers. Rochest. Rep. UR 206 (1952)

8 BLAIR, H.A. — A Formulation of the Injury, Life-Span, Dose Relations for Ionizing Radiations II. Application to the Guinea Pig, Rat, and Dog Univers. Rochest. Rep. UR 207 (1952)

9. BLAIR, H.A. — The Shortening or Life-Span by Injected Radium, Polonium, and Plutonium Univers. Rochest. Rep. UR 274 (1953)

10 BLAIR, H.A. — Recovery from Radiation Injury in Mice and its Effect on LD_{50} for Durations of Exposures up to Several Weeks Univers. Rochest. Rep. UR 312 (1954) Angaben 7-10 aus STORER Ref. 94

11 BLIX, G., TISELIUS, A., SVENSON, H.
Lipids and Polysaccharids in Electrophoretically Separated Blood Serum Proteins
J. Biol. Chem. 137, 485-95 (1941)

12 BLOOM, M.A., BLOOM, W.
Radiosensitivity of Erythroblasts
J. Lab. Clin. Med. 32, 654 (1947)

13 BOWEN, T.J.
Angaben aus PETERS und BAUER Ref. 79
Brit. J. Exp. Path. 32, 70 (1951)

14 CARTER, R.E., BOND, V.P., SEYMOUR, P.H.
The Relative Biological Effectiveness of Fast Neutrons in Mice
Rad. Res. 4, 413-23 (1956)

15 CHAPMAN, W.H., JEROME, A.E.
Analysis of the Effects of Total-Body X-Irradiation on the Body Weight of White Swiss Mice
Rad. Res. 4, 519-31 (1956)

16 CLARK, J.W., JORDAN, D.L., VOGEL,jr. H.H.
Survival of CF 1 Female Mice After Acute Exposures to ^{60}Co-Rays, to Fast Neutrons and to Mixtures of these Ionizing Radiations
Rad. Res. 1, 128 (1954)

17 CLARK, J.W., JORDAN, D.L., VOGEL,jr. H.H.
Biological Effects of Fast Neutrons and Gamma-Rays
Am. J. Roentg. 77, 524-30 (1957)

18 CRAMER, H.
Studien zur biologischen Wirkung der Röntgenstrahlen
Strahlenther. 28, 431-81 (1928)

19 CURTIS, H.J., GEBHARD, K.
The RBE of Fast Neutrons and X-Rays for Life Shortening in Mice
Rad. Res. 8, 166-80 (1958)

20 DAVIS, M.L., DARDEN, E.B., COSGROVE, G.E.
Early Hematologic Effects of Whole-Body 14-MeV-Neutron Irradiation in Mice
Acta Radiol (Stockh.) N.S. Ther.Phys. Biol. 3, 87-95 (1965)

21 DELIHAS, N., CURTIS, H.J.
The Relative Biological Effectiveness of Fission Neutrons for the Production of Acute Mortality in Mice
Rad. Res. 8, 166-80 (1958)

22 DEUTSCH, H.F., GOODLOE, M.B.
Electrophoretic Survey of Various Animal Plasma
J. Biol. Chem. 161, 1-20 (1945)

23	DITZEL, J.	The Effect of Total Body X-Irradiation on Serum Proteins in the Hamster Rad. Res. 17, 694-702 (1962)
24	DOUGHARTY, T.F., CHASE, J.H., WITHE, A.	The Demonstration of Antobodies in Lymphocytes Proc. Soc. Exp. Biol. 57, 295-98 (1944)
25	DUBOIS-FERRIERE,H.	La fonction de plasmocytes Schw. Med. Wschr. 73, 1346-52 (1943)
26	EDSAL, J.T.	Angaben aus PETERS und BAUER Ref. 79 Advances Prot. Chem. 3, 383 (1947)
27	EHRICH, W.E.	Die zellulären Bildungsstätten der Antikörper Klin. Wschr. 33, 315-22 (1955)
28	EVANS, T.C.	Effects of Small Daily Doses of Fast Neutrons in Mice Radiology 50, 811-34 (1948)
29	EVERBECK, H.	In H.J. ANTWEILER, Die quantitative Elektrophorese in der Medizin, Berlin,Göttingen,Heidelberg (1957)
30	FLEMMING, K.	Hemmung und Beschleunigung der Röntgenhämolyse Fol. Häm. 77, 147 (1960)
31	FLIEDNER, Th.M.	Zur Hämatologie des akuten Strahlensyndroms Strahlenther. 112, 543-60 (1960)
32	FLIEDNER, Th.M., CRONKITE, E.P., BOND, V.P., RUBINI, J.R., ANDREWS, G.	The Mitotic Index of Human Bone Marrow in Healthy Individual and Irradiated Human Beings Acta Häm. (Basel) 22, 65-78 (1959)
33	FINNEY, D.J.	Probit Analysis Cambridge, Univers. Press, London
34	GEINITZ, W.	Über Serumeiweiße von Tieren, die häufig als Versuchstiere oder zur Gewinnung von Heilseren dienen Klin. Wschr. 32, 1108-1111 (1954)
35	GLOOR, W., ZUPPINGER, A.	Blutuntersuchungen bei protrahiert fraktionierter Bestrahlung Strahlenther. 40, 438-64 (1931)
36	GOLDWATER, W.H., ENTENMAN, C.	Nature of Serum Protein Changes in the X-Irradiated Dog Am.J. Physiol. 188, 409-14 (1957)

37 GRASSMANN, W., HANNIG, K.
Ein quantitatives Verfahren zur Analyse der Serumproteine durch Papierelektrophorese
Z. Physiol. Chem. 290, 1-27 (1952)

38 GRAUL, E.H.
Experimentelle und theoretische Studien über die RBW von Neutronen.
II. Das Konzept der RBW
Atompraxis 10, 28 (1964)

39 GRAUL, E.H., KRÜGER, H., HUNDESHAGEN, H.
Experimentelle und theoretische Studien über die RBW von Neutronen.
IV. Grundlagen der Dosimetrie schneller Neutronen
Atompraxis 10, 185 (1964)

40 GRAUL, E.H., KRÜGER, H., HUNDESHAGEN, H.
Experimentelle und theoretische Studien über die RBW von Neutronen.
I. Eine erprobte Abschirmung für einen Neutronengenerator.
Atompraxis 9, 389 (1963)

41 GRAUL, E.H., KRÜGER, H., HUNDESHAGEN, H.
Experimentelle und theoretische Studien über die RBW von Neutronen.
III. Die biologische Wirkung von Neutronen auf Säugetiere im LD_{50-100}-Bereich
Atompraxis 10, 83 (1964)

42 GRAY, L.H.
Comparative Studies of the Biological Effects of X-Rays, Neutrons, and other Ionizing Radiations
Brit. Med. Bull. 4, 11-18 (1946)

43 HAGEN jr., C.W., ZIRKLE, R.E.
Comparative Biological Actions of Cyclotron Fast Neutrons and X-Rays
Angaben aus UPTON et al. Ref. 95

44 HAMMOND, C.W., TOPKINS, M., MILLER, C.P.
Studies on Suspectibility to Infection Following Ionizing Radiations
I. The Time of Onset and Duration of the Endogenous Bacteremia in Mice
J. Exp. Med. 99, 405-410 (1954)

45 HEINEKE, H.
Über die Einwirkung von Röntgenstrahlen auf Tiere
Münch. Med. Wschr. (1903), 2090-92

46 HEINEKE, H.
Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkungen der Röntgenstrahlen auf das Knochenmark, nebst einigen Bemerkungen über die Röntgentherapie der Leukämie und Pseudoleukämie und des Sarkoms
Deutsch.Z.Chir. 78, 196-230 (1905)

47 HEINLEIN, H. — Die B luteiweißbildung
Z.f.d.exp. Med. 112, 535-58 (1943)

48 HARRIS, T.N., HARRIS, S. — Biological and Technical Factors in the Demonstration of Antibody Production by Lymphatic Tissue
J. Immunology 64, 45-56 (1950)

49 HELBER, E., LINSER, P. — Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkungen von Röntgenstrahlen auf das Blut
Münch. Med. Wschr. 52, 689-91 (1905)

50 HENNESSY, T.G., HUFF, R.L. — Depression of Tracer Iron Uptake Curve in Rat Erythrocytes Following Total-Body X-Irradiation
Proc. Soc. Expt. Biol. 73, 463 (1950)

51 HENSHAW, P.S., RILEY, E.F., STAPLETON, G.E. — The Biological Effects of Pile Radiations
Radiology 49, 349-60 (1947)

52 HERZFELD, E., SCHINZ, R.H. — Blut- und Serumuntersuchungen vor und nach Röntgenbestrahlung
Strahlenther. 15, 84-97 (1923)

53 HÖHNE, G., JASTER, R., KÜNKEL, H.A. — Elektrophoretische Untersuchungen am Serum röntgenbestrahlter Ratten
Klin. Wschr. 30, 952 (1952)

54 HÖHNE, G., KÜNKEL, H.A., ANGER — Die Serumeiweißkörper der Ratte nach Röntgenganzkörperbestrahlung mit 3000 R
Klin. Wschr. 33, 284 (1955)

55 HORN, W. — Refraktometrische Untersuchungen strahlen induzierter Blutveränderungen
Klin. Wschr. 38, 690-94 (1960)

56 HORNYKIEWITSCH, T. — Physikalisch-chemische und histochemische Untersuchungen über die Wirkung der Röntgenstrahlen
Strahlenther. 86, 175-206 (1952)

57 HURST, G.S. — Fast Neutrons Physics Part I, Page 825
Interscience Publisher New York (1960)

58 HURST, G.S., MILLS, W.A., CONTE, F.P., UPTON, A.C. — Principles and Techniques of Mixed Radiation Dosimetry. Application to Acute Letality Studies of Mice with the Cyklotron
Rad. Res. 4, 51-66 (1956)

59 JAKOBSON, L.O., MARKS, E.K., LORENZ, E.
The Hematological Effects of Ionizing Radiations
Radiology 52, 371 (1949)

60 KAFAFOWA, D.D.
The Change of Hemopoesis in the Patient with Thyreotoxicosis Treated with Radioiodine
Probl. Gemat. 4 Nr. 8, 21 (1959)

61 KEUNING, F.L., van der SLIKKE, M.
The Role of Immature Plasma Cells, Lymphoblasts, and Lymphocytes in the Formation of Antibodies, as Established in Tissue Culture Experiments
J. Lab. Clin. Med. 36, 167-82 (195o)

62 KIKUCHI, T., WAKISAKA, W.
Hematological Investigation of the Atomic Suffers in Hiroshima and Nagasaki Cities
Acta Sch. Med Univ. Kioto 30, 205-37 (1952)

63 KNIPPING, H.W., KOWITZ, H.L.
Über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf die Eiweißkörper des Plasmas
Fortschr. Röntgenstr. 31, 312-22 (1924)

64 KNOWLTON, N.P., LEIFER, E., HAGNESS, J.R., HEMPELMANN, L.A.
Beta-Ray Burns of Human Skin
J. Am. Med. Ass. 141, 239-46 (1949)

65 KRÜGER, H., GRAUL, E.H., HUNDESHAGEN, H.
Experimentelle und theoretische Studien über die RBW von Neutronen.
V. Experimentelle Untersuchungen zur Dosimetrie der Neutronen
Atompraxis 10, 278-86 (1964)

66 LANGENDORFF, H.
Über die Beeinflußbarkeit strahlenbedingter Reaktionen durch chemische Substanzen
Strahlenther. 85, 391-400 (1951)

67 LAWRENCE, E.O.
The Biological Action on Neutrons
Radiology 29, 313-22 (1937)

68 LAWRENCE, J.H., TENNANT, R.
The Comparative Effects of Neutrons and X-Rays on the Whole-Body
J. Expt. Med. 66, 667-88 (1937)

69 LAWRENCE, J.H., AEBERSOLD, P.C., LAWRENCE, E.O.
Comparative Effects of X-Rays and Neutrons on Normal and Tumor Tissue
Proc. Natl. Acad. Sci. US 22, 543 (1936)

70 LOGIE, L.C., HARRIS, M.D., TATSCH, R.E., van HOOSER, E.N.
An Analysis of the $LD_{50/30d}$ as Related to Radiation Intensity
Rad. Res. 12, 349-56 (1960)

71 LOEPER, TONNET
Angaben aus STENDER und ELBERT Ref. 91
C.R. Soc. Biol. 85, 279

72 MAHNERT,
Angaben aus STENDER und ELBERT Ref. 91
Z. Physiol. Chem. 110, 101 (1920)

73 MAHNERT, ZACHERL
Einfluß der Röntgenstrahlen auf die Körpersäfte und den Stoffwechsel des menschlichen Organismus
Strahlenther. 16, 162-94 (1924)

74 MAURER, H.J., MINDER, W.
Untersuchungen über die Bedeutung des Zeitfaktors bei Ganzkörperbestrahlungen
Int. J. Rad. Biol. Vol. II, 171 (1960)

75 MAURER, W.
Zur Frage der Transportfunktion einzelner Serumeiweißfraktionen für Phosphatide
Klin. Wschr. 30, 323-25 (1952)

76 MILLER, L.L., BLY, E.G., WATSON, M.K., BALE, W.F.
Angaben aus PETERS und BAUER Ref. 79
J. Expt. Med. 94, 431 (1951)

77 NIMS, F.L., SUTTON, E.
Weight Changes and Water Consumption of Rats Exposed to Whole-Body X-Irradiation
Am. J. Physiol. 171, 17-21 (1952)

78 OUGHTERSON, A.W., WARREN, S.
Medical Effects of the Atomic Comb in Japan
National Nuclear Series
Division VIII Vol. 8 New York (1956)

79 PETER, K., BAUER, R.
Untersuchungen unterschiedlicher Strahlenqualitäten und Strahlendosen auf das Serumeiweiß- und Blutbild von Ratten
Strahlenther. 113, 553-83 (196o)

80 PETERS, P.
IV. Intern. Kongress für Biochemie
Sekt. 2, 77, Wien (1958)

81 RAJEWSKY, B.
Strahlendosis und Strahlenwirkung
G. Thieme Verlag Stuttgart,(1954)

82	RANDOLPH, M.L.	Energy Deposition in Tissue and Similar Materials by 14,1-Neutrons Rad. Res. 7, 47 (1957)
83	RILEY, F.E., EVANS, T.C., RHODY, R.B., LEIFELDER, P.J., RICHARDS, R.D.	The Relative Biological Effectiveness of Fast Neutrons and X-Irradiation Radiology 67, 673 (1957)
84	ROTHERMEL, S.M., WOODWARD, K.T., STORER, J.B.	The Effect of Massive Doses of Neutrons of the Median Survival Time of Mice Rad. Res. 5, 433-40 (1956)
85	SASSA, K.	Clinic of the Atomic Bomb Radiation Sickness. In Medical Report on Atomic Bomb Effects, P. 54-80, Tokio (1953)
86	SCHEIFFAHRT, F., GÖTZ, H., KNELLER, O.	Weitere statistische Untersuchungen der Serumeiweißverhältnisse unbehandelter Albinoratten Naturwissenschaften 44, 639 (1957)
87	SELYE	Textbook of Endocrinology Montreal (1949)
88	SILVERMANN, M.S., BOND, V.P., CHIN, P.H., GREENMAN, V.	Role of Infection in Death of Mice Exposed to Letal Doses of Fast Neutrons Fed. Proc. 13, 512 (1954)
89	SMITH, D.E., TYREE, E.B.	Influence of X-Irradiation Upon Body-Weight and Food Consumption of the Rat Am. J. Physiol. 177, 251-60 (1954)
90	SNELL, G.D., AEBERSOLD, P.C.	The Production of Sterility in Male Mice by Irradiation with Neutrons Proc. Natl. Acad. Sci. US 23, 374-78 (1937)
91	STENDER, H.S., ELBERT, O.	Tierexperimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung des Serumeiweißbildes mit 500 und 1000 R Strahlenther. 89, 275-82 (1953)
92	STODTMEISTER, R., FLIEDNER, Th.M., SANDKÜHLER, St.	Hämatologische Grundlagen für die Beurteilung von Strahlenschutzmaßnahmen Strahlenther. 101, 296-307 (1956)

93 STODTMEISTER, R., SANDKÜHLER, St., FLIEDNER, Th.M.
Die Bedeutung von Gefäßwandschäden für die Pathogenese der Blutbildungsstörungen bei Ratten nach Ganzkörperbestrahlungen mit 15-MeV-Neutronen
Strahlenther. 101, 308-17 (1956)

94 STORER, G.B., HARRIS, P.S., FURCHNER, J.E., LANGHAM, W.H.
The RBE of Various Ionizing Radiations in Mamalian Systems
Rad. Res. 6, 188-288 (1957)

95 UPTON, A.C., CONTE, F.P., HURST, G.S., MILLS, W.A.
The RBE of Fast Neutrons, X-Rays, and Gamma-Rays for Acute Letality in Mice
Rad. Res. 4, 117-31 (1956)

96 VÁRTERÉSZ, V.
Strahlenbiologie
Akadémiai Kiadó, Budapest (1966)

97 VOGEL jr., H.H., CLARK, J.W., JORDAN, D.L.
The RBE of Fast Neutrons and ^{60}Co-Rays
Rad. Res. 1, 233 (1954)

98 VOGEL jr., H.H., CLARK, J.W., JORDAN, D.L.
Comparative Mortality Following Single Whole-Body Exposures of Mice to Fission Neutrons and ^{60}Co-Rays
Radiology 68, 386-97 (1957)

99 VOGEL jr., H.H., CLARK, J.W., HAMMOND, C.W., COOPER, D.B., MILLER, C.Ph.
Bacteremia in Mice Irradiation with Fast Neutrons, and Effect of Streptomycin on Mortality
Fed. Proc. 13, 445 (1954)

100 WAKABAYASHI, M., FUMIO, K.
Hokaido Univers. Sapparo, Japan (1951)
Angaben aus PETERS und BAUER Ref. 79

101 WESTPHAHL, U., PRIEST, St.G., STETS, J.F., SELDEN, G.L.
Influence of Whole-Body X-Irradiation, Cold Exposure, and Experimental Acidosis on Protein Composition and Azorubin-Binding Capacity of Rat Serum
Am. J. Physiol. 175, 424-28 (1953)

102 WEYZEN, W.W., VOSS, O.
Production of Serum Proteins in Irradiated Mice
Nature 180, 288-89 (1957)

103 WINKLER, C., PASCHKE, G.
Serumeiweißveränderungen nach Röntgenganzkörperbestrahlung in Abhängigkeit von der applizierten Dosis
Klin. Wschr. 33, 1011 (1955)

104	WINKLER, C., PASCHKE, G.	Protein Content and Composition of Rat Serum as Related to Amount of Whole-Body X-Irradiation Rad. Res. 5, 156-61 (1956)
105	WITSCHI, H.P., COTTIER, H., BARANDUM, S.	Zur Pathogenese der postirradiativen Hypoproteinämie Schw. Med. Wschr. 92, 104-109 (1962)
106	WUHRMANN, F., WUNDERLY, Ch., de NICOLA, P.	Über Bluteiweißuntersuchungen bei 200 Krankheitsfällen von Hyperglobulinämie und ihre klinische Bedeutung Zschr. Klin. Med. 147, 73-100 (1950)
107	ZIRKLE, R.E.	The Radiobiological Importance of Linear Energy Transfer in Radiation Biology (A. Hollaender, ed.) Vol. I Part 1 Chapt. 6, Mc Gray-Hill Book Company New York (1954)

Herrn Prof. Dr. med., Dr. rer. nat. E. H. Graul möchte ich für die Überlassung des Themas sowie für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes in seinem Institut meinen besonderen Dank aussprechen. Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. W. Rüther, der mir mit zahlreichen Anregungen hinsichtlich der Versuchsanordnung und Auswertung behilflich war.

Lebenslauf

Geboren am 31. III. 1940 als viertes Kind der Eheleute Dr. med. Albert und Dr. med. Martha Ritgen in Mönchengladbach.

Einschulung: Ostern 1946 in die Volksschule Rheydt-Giesenkirchen. Ab Ostern 1947 Volksschule Mönchengladbach-Pesch.

Gymnasium: Ab Ostern 1950 bis zum Abitur am 8. III. 60 im Mathematisch-Naturwissensch. Gymnasium in Mönchengladbach.

Studium: Beginn im Sommersemester 1960 in Mainz. Während des Sommersemesters 1962 in Heidelberg. Im Wintersemester 1963/64 als Austauschstudent der Universität Mainz in Berlin. Das folgende Semester in Düsseldorf und anschließend bis zur Beendigung des Studiums in Marburg.

Examina: Naturwissensch. Vorprüfung am 3. III. 62 in Mainz.
Ärztliche Vorprüfung am 31. X. 62 in Mainz.
Ärztliche Prüfung am 17. II. 66 in Marburg.

Medizinalassistentenzeit: Seit dem 1. IV. 66 Medizinalassistent am Institut für Strahlenbiologie und medizinische Isotopenanwendung in Marburg.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

Berendes, Braun-Falco, Bücherl, Carrié, Dabelow, Derra, Deicher, Dölle, Dulce, Elert, Exner, Franke, Gedigk, Goerke, Graul, Greef, Große-Brockhoff, Grün, Grüter, Hagen, Hamm, Handel, Hartewig, Heuser, Höhn, Hornig, Hornung, Hundeshagen, Idelberger, Jacob, Kern, Klages, Kleberger, Kikuth, Krauland, von Kreß, Kutscher, Lang, Laven, Lax, Linneweh, Loeschke, Lorenz, Lossen, Marx, Maßhoff, Meessen, du Mesnil, Mislin, Müller, von Oldershausen, Oberdorf, Pannhorst, Pezold, Pothmann, Rhode, Rodenhäuser, Rohen, Sauer, Schlippköter, Schleyer, Schmid, Schmidt, Schriever, Schulz, Siess, Stender, Straßmann, Straub, Teller, Wagner, Watzka, Wegerle, Wellek.